(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) **1-0030169**

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

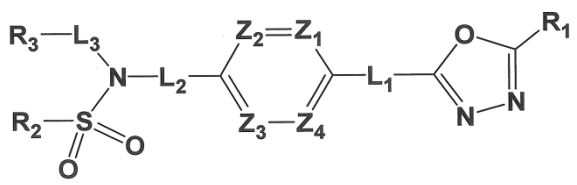
(13) **B**

(21) 1-2018-00548
(22) 27/07/2016
(86) PCT/KR2016/008214 27/07/2016
(87) WO/2017/018803 02/02/2017
(30) 10-2015-0105976 27/07/2015 KR
(45) 25/11/2021 404
(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); CHOI, Daekyu (KR); MIN, Jaeki (KR); BAE, Miseon (KR); YANG, Hyunmo (KR); KIM, Dohoon (KR).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT 1,3,4-OXADIAZOL SULFONAMIT 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, để dùng trong phòng và điều trị bệnh; dược phẩm bao gồm các hợp chất này và phương pháp điều chế chúng. 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 phần 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 sulfonamit có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng; và phương pháp sản xuất các 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 deaxetyl hóa histon có vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen.

Histon deaxetylaza (HDAC) là enzym loại bỏ nhóm axetyl khỏi đuôi lysin trên protein histon của nhiễm sắc thể, và có liên quan đến sự im lặng 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, đã có báo cáo rằng sự ức chế chức năng enzym của HDAC gây ra sự 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 sự 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).

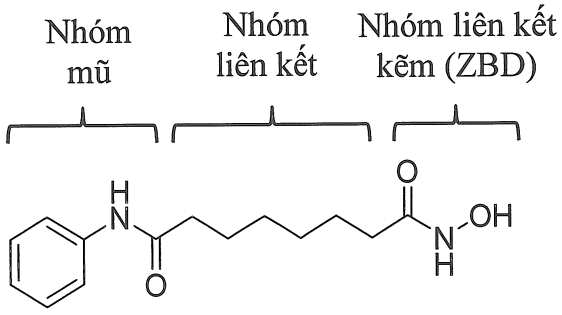
Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da. Tuy nhiên, ở liều cao, 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).

Cần biết rằng, HDAC6, một thành viên của HDAC lớp IIb, hiện diện chủ yếu trong tế bào chất và tham gia vào quá trình deaxetyl 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 kẽm 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 ứng chế HDAC khác nhau là cấu trúc bao gồm nhóm mũ, nhóm liên kết, và nhóm liên kết kẽm (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 kẽm 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 tích 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 sulfonamit 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 sulfonamit 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 phương pháp điều chế hợp chất này.

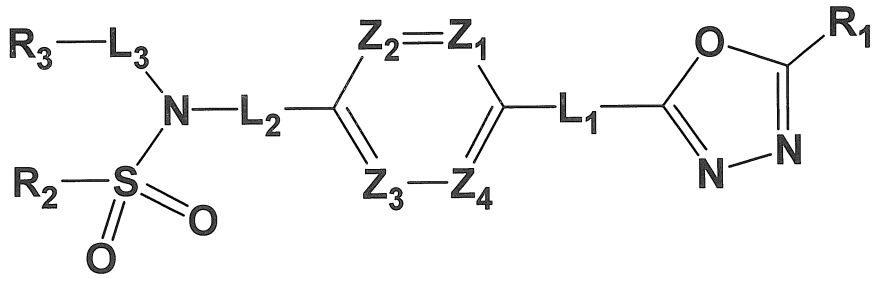
Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này dùng để phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh mắt và phần phụ; bệnh tim mạch; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu 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.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 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 sulfonamit

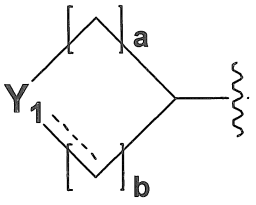
Để đạt được mục tiêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:

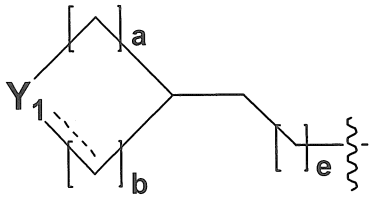
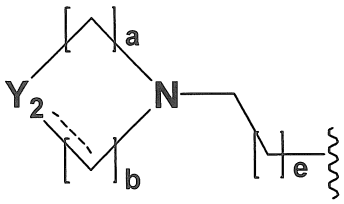
[Công thức I]

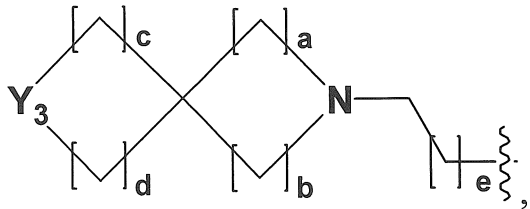


trong đó R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4)\text{-}C(=O)\text{-}O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O\text{-}C(=O)\text{-}(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-NR^AR^B$, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)-

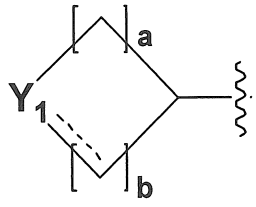
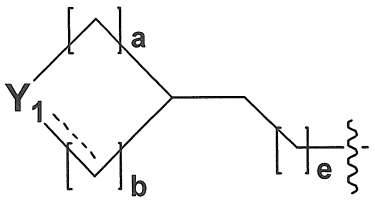
aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl (dị aryl),  ,

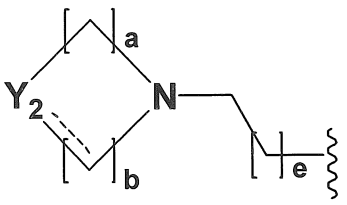
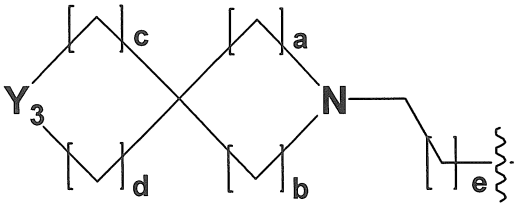
 ,  hoặc

 ,

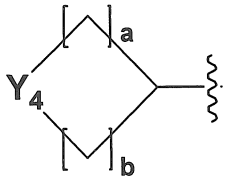
trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)heteroaryl, -aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-CF_3 hoặc -C(=O)-CF_2H, và

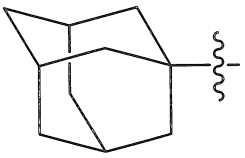
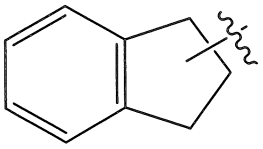
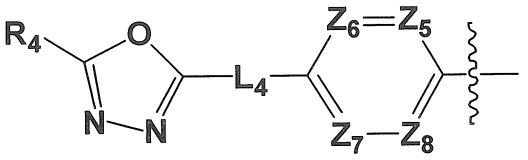
ít nhất một H của  ,  ,

 hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -NR^AR^B, -CN, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-CF_3, -C(=O)-CF_2H, -C(=O)-NR^AR^B, -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4

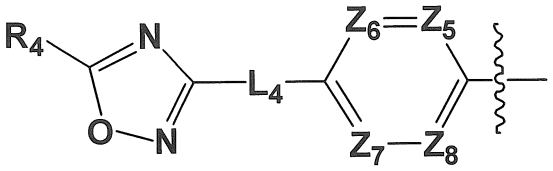
alkyl)-OC(=O)-CF_2H, -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

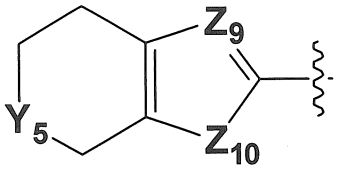
R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, 

,

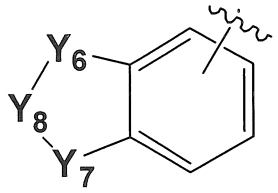

,

,


,

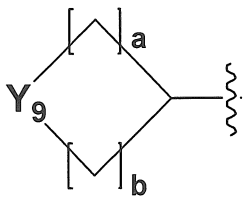


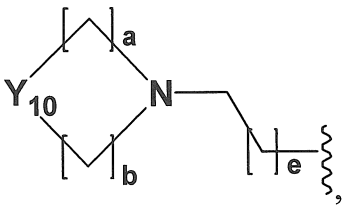
,


hoặc

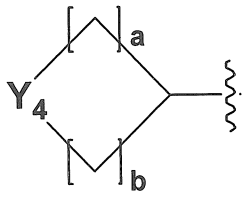


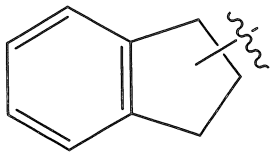
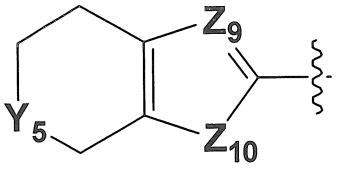
, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

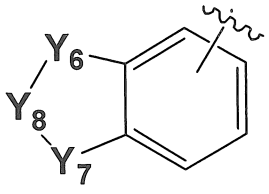
ít nhất một H của –aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-CF_3, -C(=O)-CF_2H, 

hoặc 

,

ít nhất một H của 

,  , 

hoặc 

có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-0(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl);

R_4 là -CX_2H hoặc -CX_3;

L_1 - L_4 độc lập với nhau là -(C_0-C_2 alkyl)-;

Z_1 - Z_8 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất ba trong số Z_1 - Z_4 hoặc Z_5 - Z_8 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H, -X hoặc -O(C_1-C_4 alkyl);

Z_9 và Z_{10} độc lập với nhau là N hoặc S;

Y_1 - Y_3 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^C-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

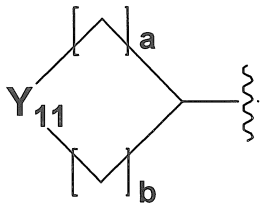
Y_4 - Y_7 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^D- hoặc -O-;

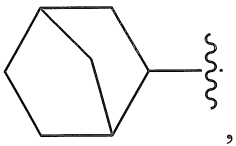
Y_8 là -C(=O), -CH_2- hoặc -NR^E-;

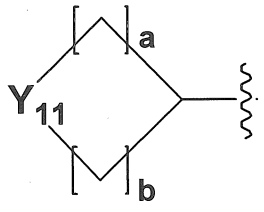
Y_9 và Y_{10} độc lập với nhau là -NR^F- hoặc -$S(=O)_2$-;

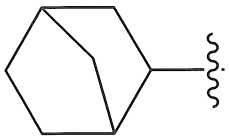
R^A và R^B độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -C(=O)-CF_2H hoặc -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl);

R^C - R^E độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl,

-(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, 

hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, 

hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -CF_3;

Y_{11} là -CH_2-, -NR^F- hoặc -O-;

R^F là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl) hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl);

 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, với điều kiện  là liên kết đôi, Y_1 hoặc Y_2 là -CH-;

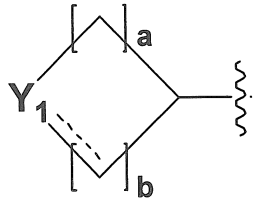
a đến e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, với điều kiện là a và b có thể không đồng thời là 0, và c và d có thể không đồng thời là 0; và

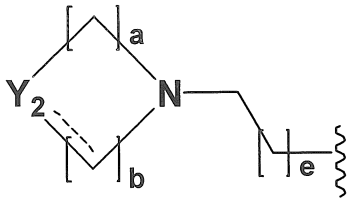
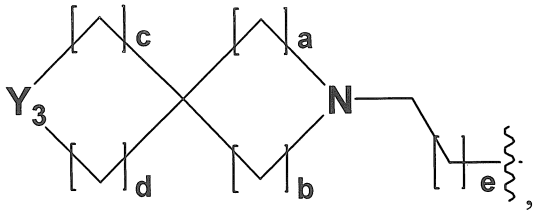
X là F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

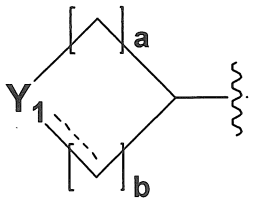
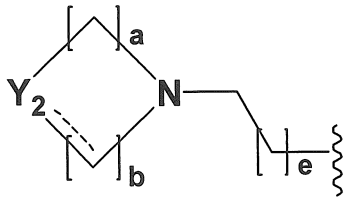
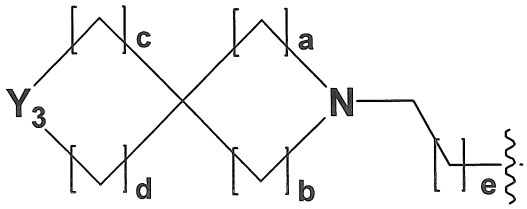
R_2 là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B,

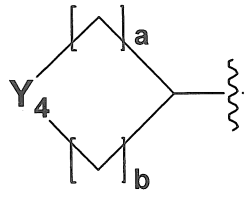
-(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl,  ,

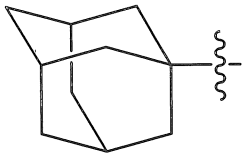
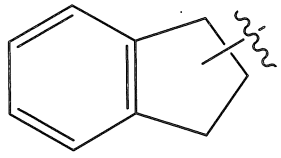
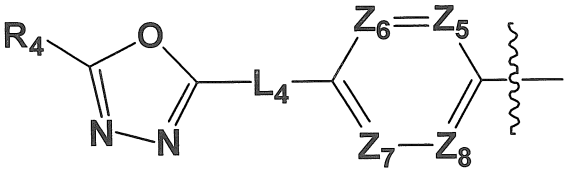
 hoặc  ,

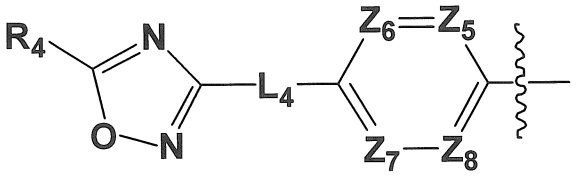
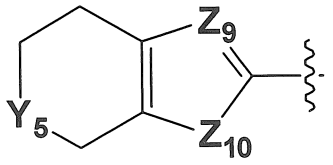
trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

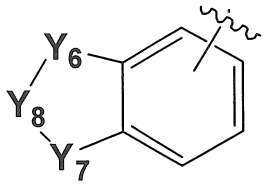
ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-OH, và

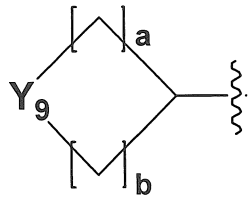
ít nhất một H của  ,  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -NR^AR^B, -CN, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B, -C(=O)-NR^AR^B, -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OC(=O)-CF_2H, -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

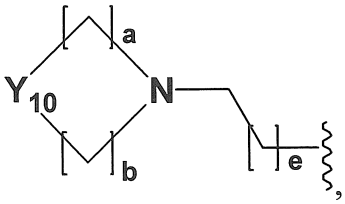
R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl,  ,

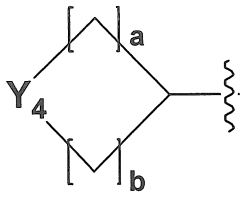
 ,  ,  ,

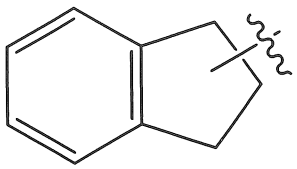
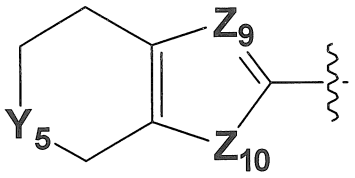
 ,  , hoặc

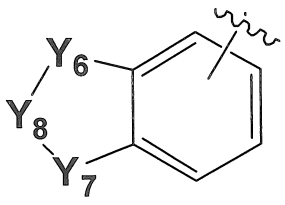
 , trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

ít nhất một H của -aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), $-CF_3$, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl),  hoặc

 , và

ít nhất một H của 

,  , 

hoặc 

có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl);

R_4 là -CX_2H hoặc -CX_3;

L_1 - L_4 độc lập với nhau là -(C_0-C_2 alkyl)-;

Z_1 - Z_8 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất ba trong số Z_1 - Z_4 hoặc Z_5 - Z_8 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H, -X hoặc -O(C_1-C_4 alkyl);

Z_9 và Z_{10} độc lập với nhau là N hoặc S;

Y_1 - Y_3 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^C-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

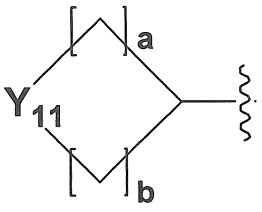
Y_4 - Y_7 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^D- hoặc -O-;

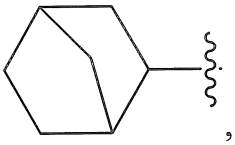
Y_8 là -C(=O), -CH_2- hoặc -NR^E-;

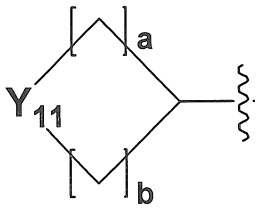
Y_9 và Y_{10} độc lập với nhau là -NR^F- hoặc -$S(=O)_2$-;

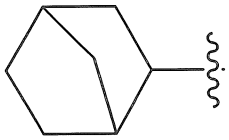
R^A và R^B độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -C(=O)-CF_2H hoặc -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl);

R^C - R^E độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl,

-(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, 

hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, 

hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -CF_3;

Y_{11} là -CH_2-, -NR^F- hoặc -O-;

R^F là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl) hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl);

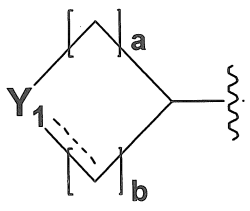
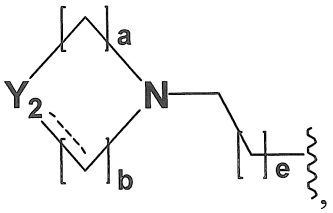
 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, với điều kiện  là liên kết đôi, thì Y_1 hoặc Y_2 là -CH-;

a đến e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, với điều kiện a và b có thể không đồng thời là 0, và c và d có thể không đồng thời là 0; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

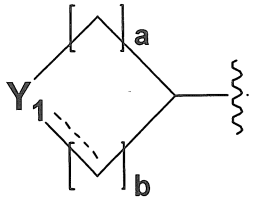
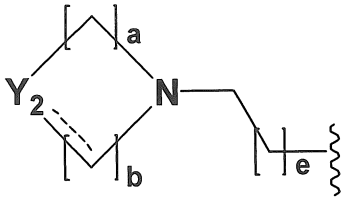
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

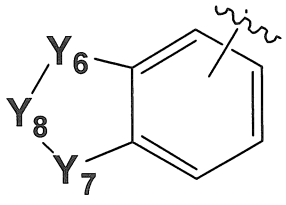
R_1 là -CX_2H;

R_2 là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B, -heteroaryl,  hoặc  ,

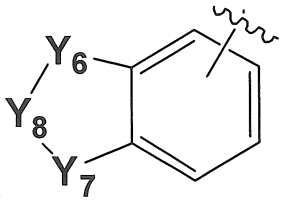
trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B có thể được thế bởi -X hoặc –OH,

ít nhất một H của –heteroaryl có thể được thế bởi -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-OH, và

ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-OH;

R_3 là -aryl, -heteroaryl hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của –aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3 hoặc -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), và

ít nhất một H của  có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl);

L_1 và L_3 độc lập với nhau là -(C_0 alkyl)-;

L_2 là -(C_1 alkyl)-;

Z_1 - Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất hai trong số Z_1 - Z_4 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H hoặc –X;

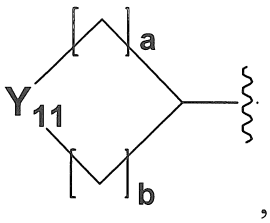
Y_1 là $-NR^C-$, -O- hoặc $-S(=O)_2-$;

Y_2 là $-CH_2-$ hoặc $-NR^C-$;

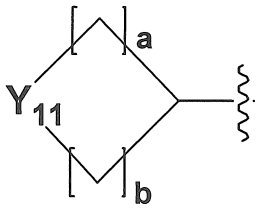
Y_6 và Y_7 độc lập với nhau là -O-;

Y_8 là $-CH_2-$;

R^A và R^B độc lập với nhau là $-(C_1-C_4$ alkyl);

R^C là $-(C_1-C_4$ alkyl), $-(C_1-C_4$ alkyl)-OH, $-C(=O)-(C_1-C_4$ alkyl), $-S(=O)_2-(C_1-C_4$ alkyl) hoặc 

,

trong đó ít nhất một H của 

có thể được thế bởi $-(C_1-C_4$ alkyl);

Y_{11} là $-NR^F-$ hoặc -O-;

R^F là $-(C_1-C_4$ alkyl), $-C(=O)-(C_1-C_4$ alkyl), $-C(=O)-(C_1-C_4$ alkyl)-OH hoặc $-S(=O)_2-(C_1-C_4$ alkyl);

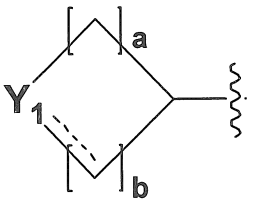
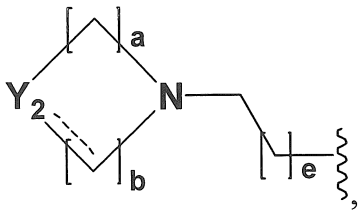
 là liên kết đơn;

a, b và e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1 hoặc 2, với điều kiện a và b có thể không đồng thời là 0; và

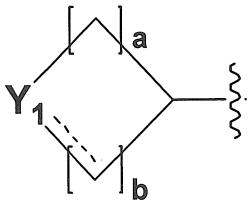
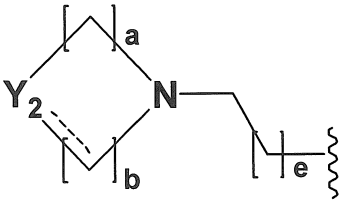
X là F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

R_1 là $-CF_2H$;

R_2 là $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-NR^AR^B$,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl) hoặc $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-NR^AR^B$ có thể được thế bởi -X hoặc –OH, và

ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl);

R_3 là –aryl hoặc –heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của –aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X hoặc $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl);

L_1 và L_3 độc lập với nhau là $-(C_0$ alkyl)-;

L_2 là $-(C_1$ alkyl)-;

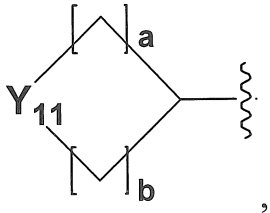
Z_1 - Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất hai trong số Z_1 - Z_4 có thể không đồng thời là N, và R^Z là H hoặc –X;

Y_1 là $-NR^C$-, -O- hoặc $-S(=O)_2$-;

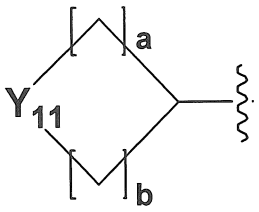
Y_2 là $-NR^C$-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl);

R^C là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) hoặc



,

trong đó ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl);

Y_{11} là -NR^F- hoặc -O-;

R^F là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-OH hoặc -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl);

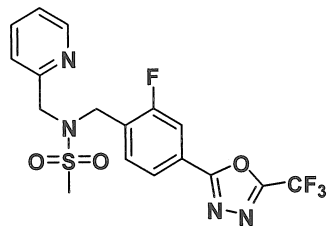
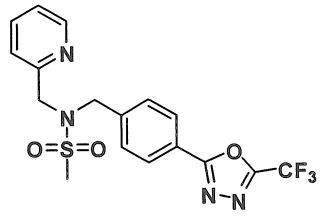
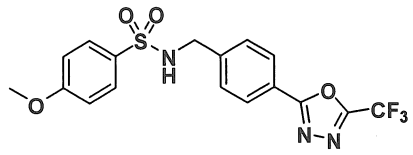
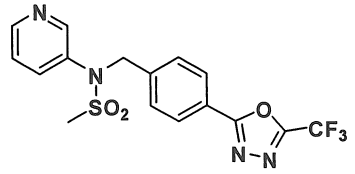
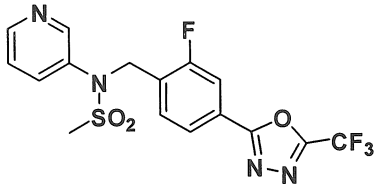
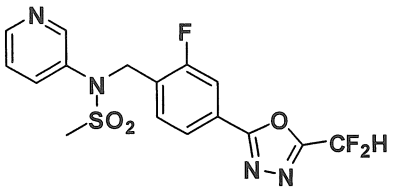
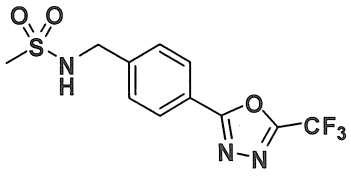
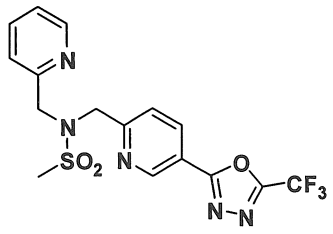
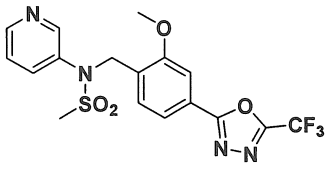
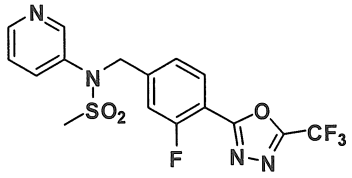
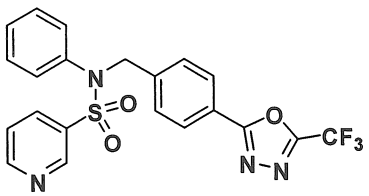
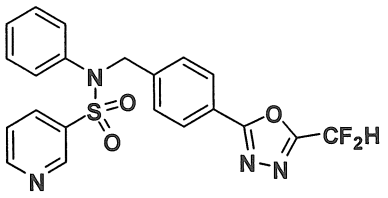
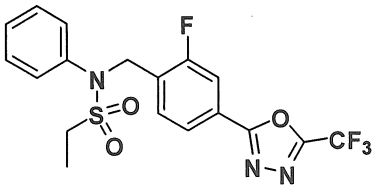
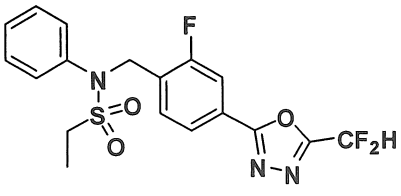
 là liên kết đơn;

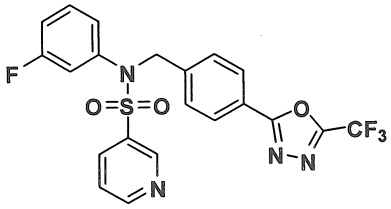
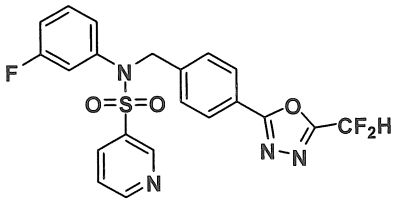
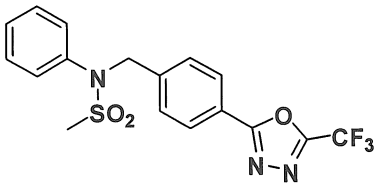
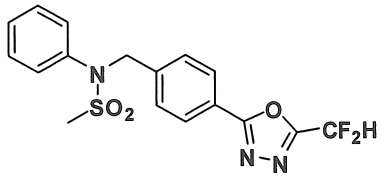
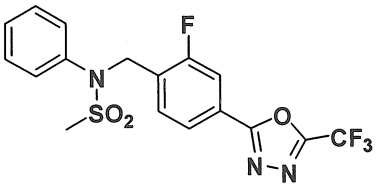
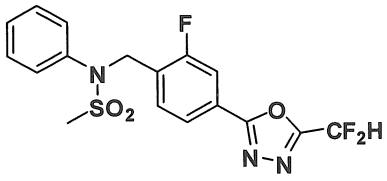
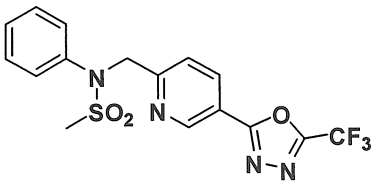
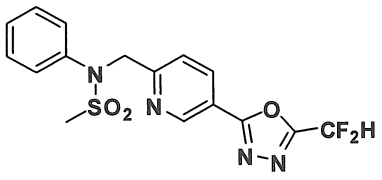
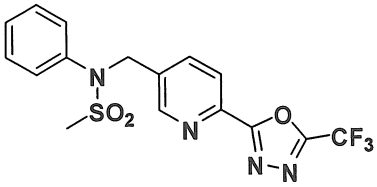
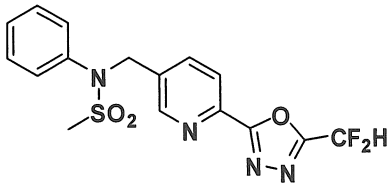
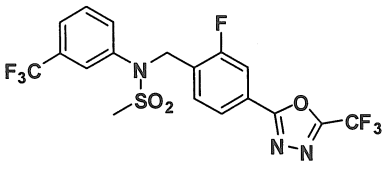
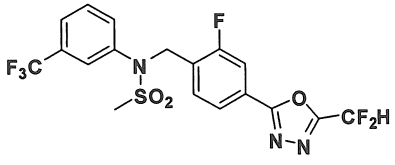
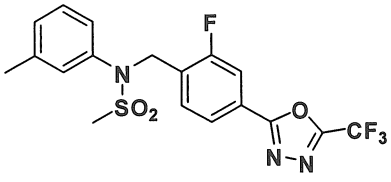
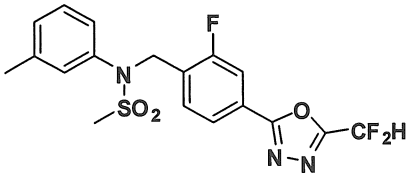
a, b và e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1 hoặc 2, với điều kiện a và b có thể không đồng thời là 0; và

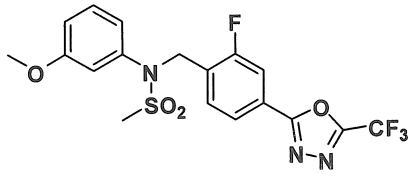
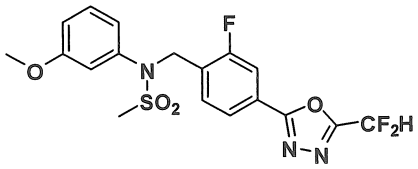
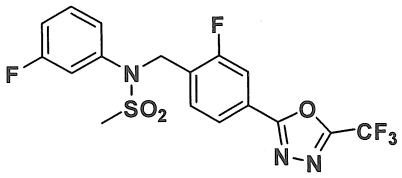
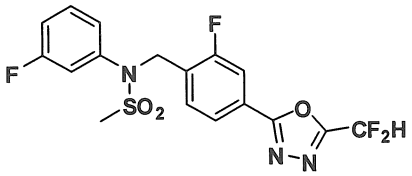
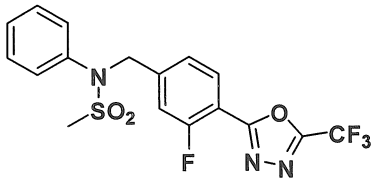
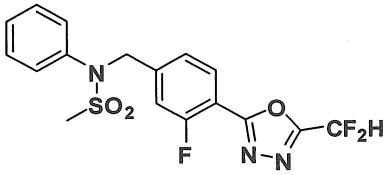
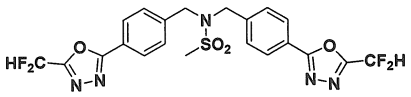
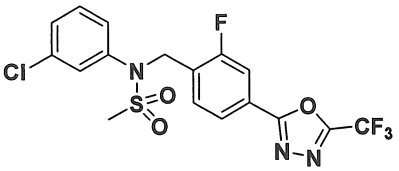
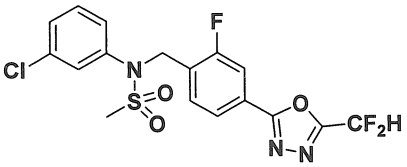
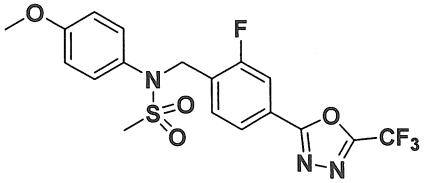
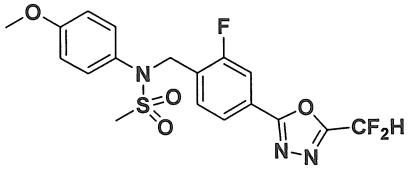
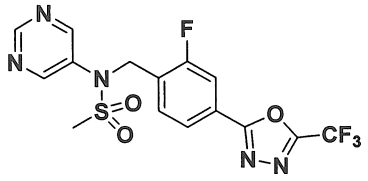
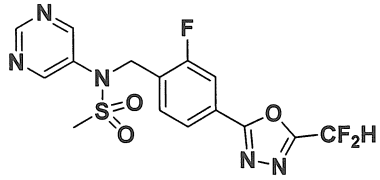
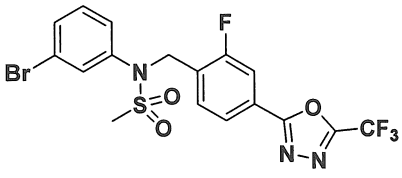
X là F, Cl hoặc Br.

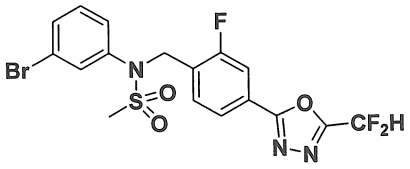
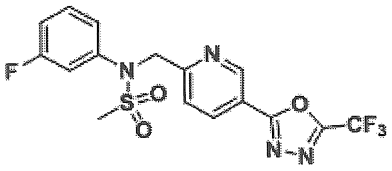
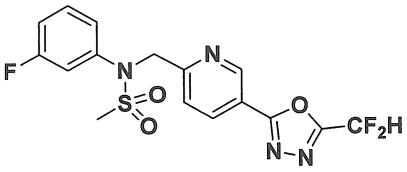
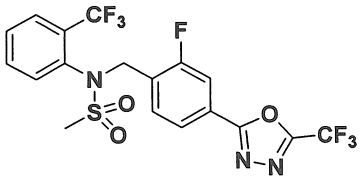
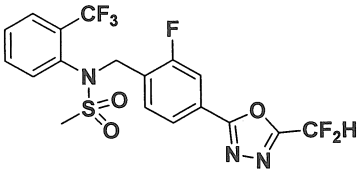
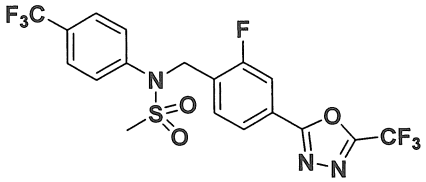
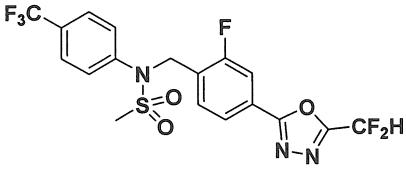
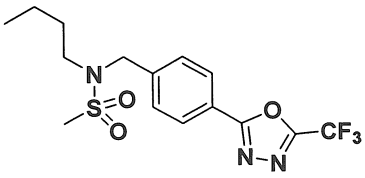
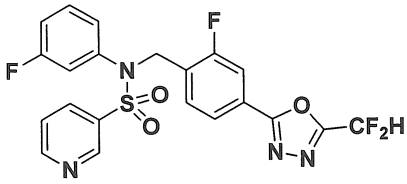
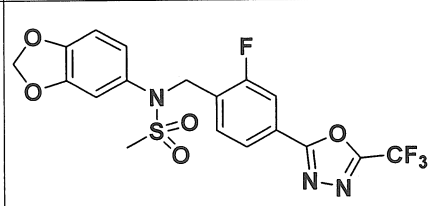
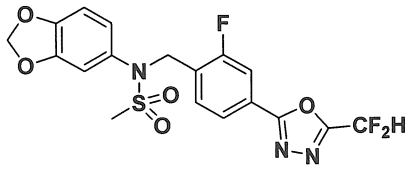
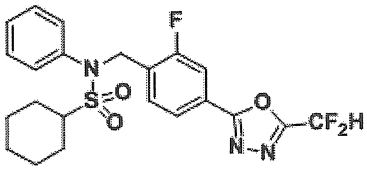
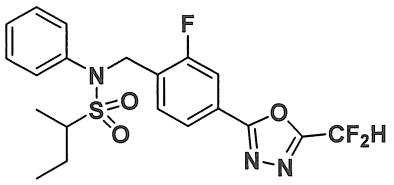
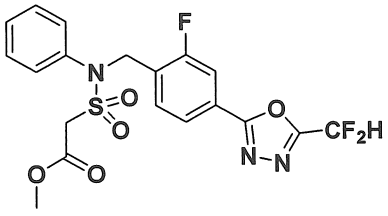
Các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức I được trình bày trên bảng 1 dưới đây:

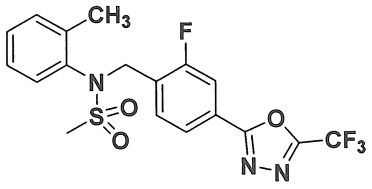
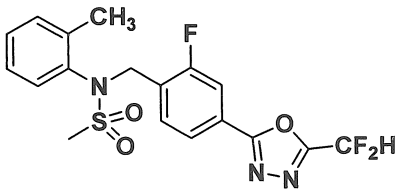
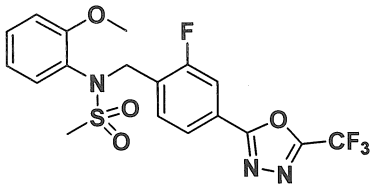
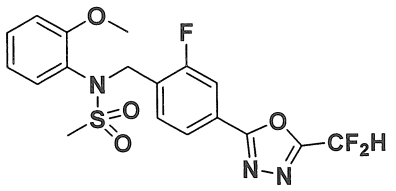
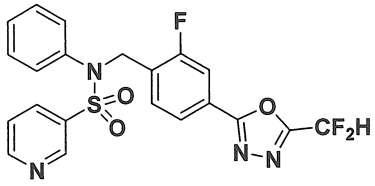
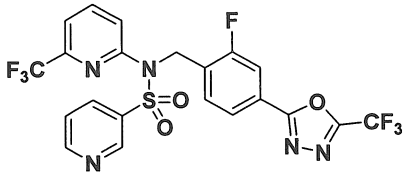
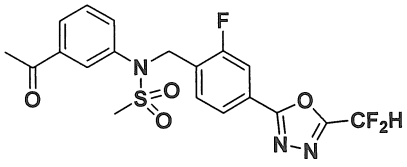
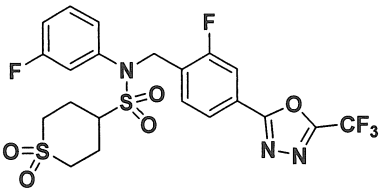
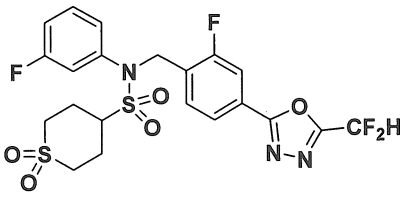
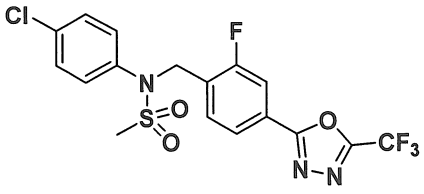
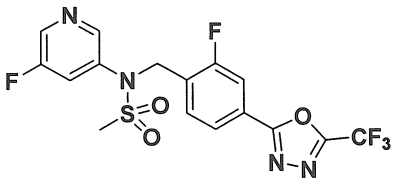
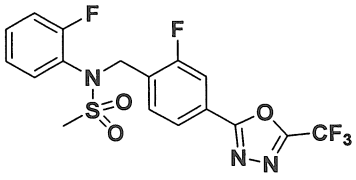
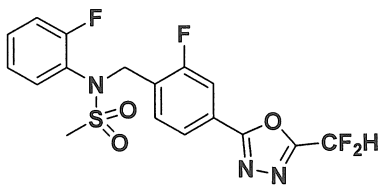
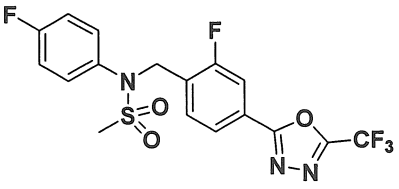
[Bảng 1]

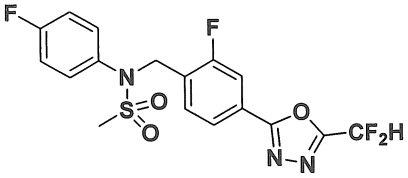
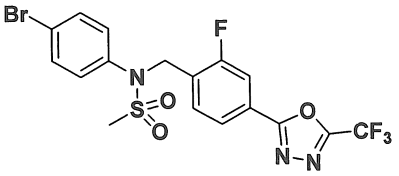
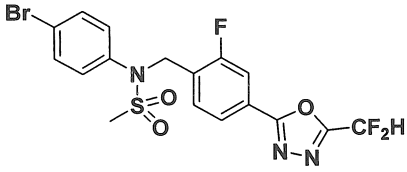
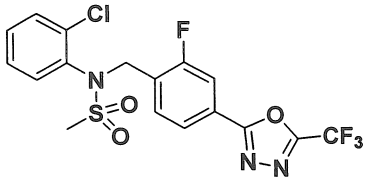
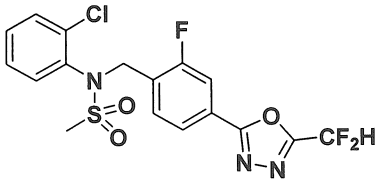
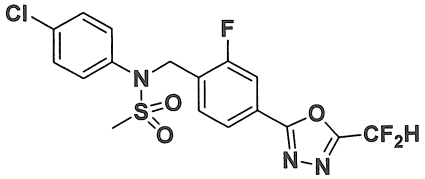
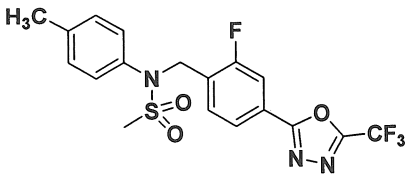
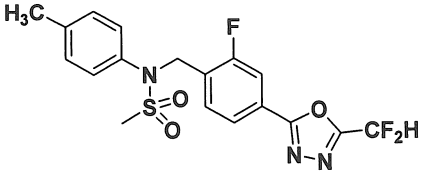
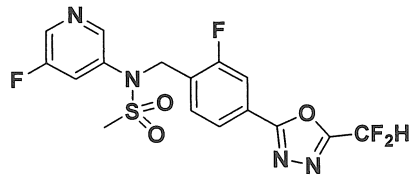
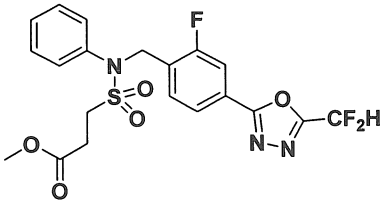
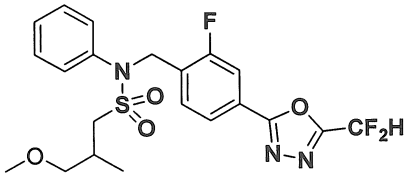
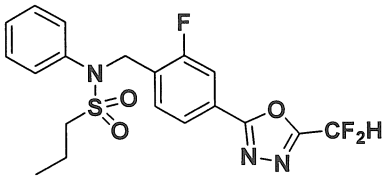
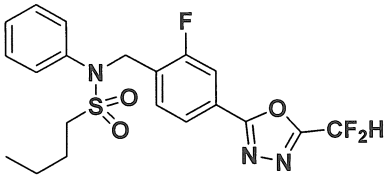
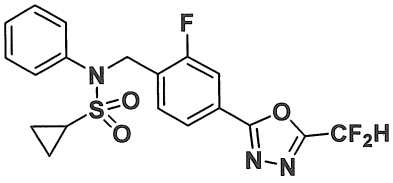
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	11044		2	11045	
3	11078		4	11088	
5	11089		6	11120	
7	11121		8	11128	
9	11129		10	11133	
11	11151		12	11152	
13	11153		14	11154	

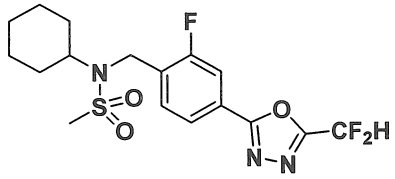
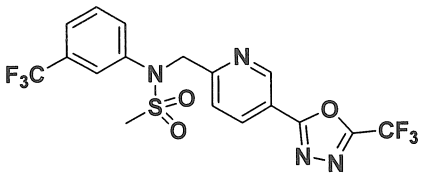
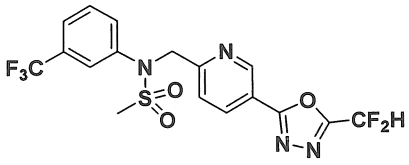
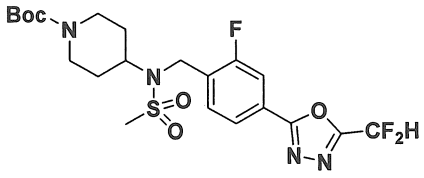
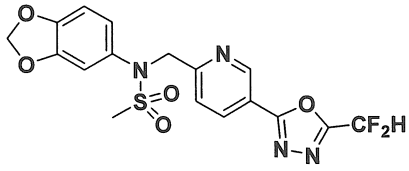
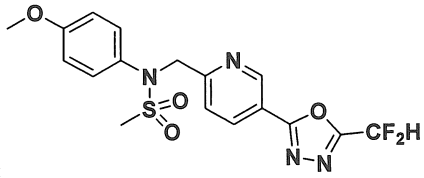
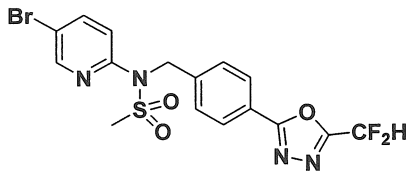
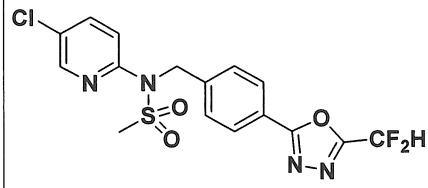
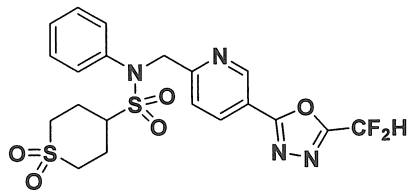
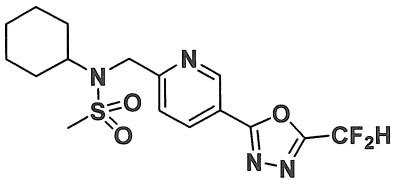
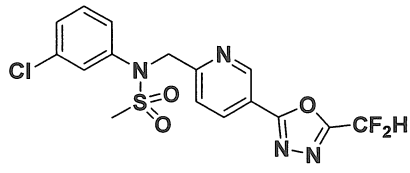
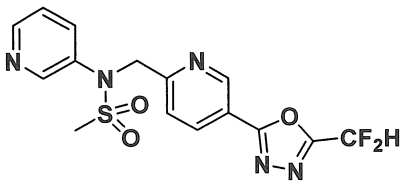
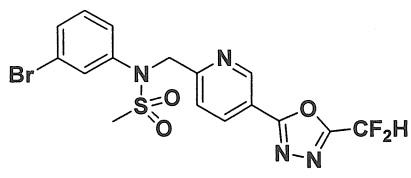
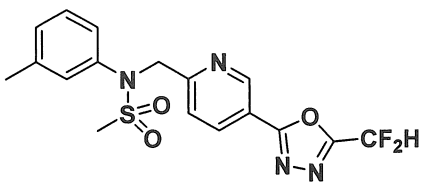
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
15	11155		16	11156	
17	11167		18	11168	
19	11169		20	11170	
21	11171		22	11172	
23	11173		24	11174	
25	11175		26	11176	
27	11177		28	11178	

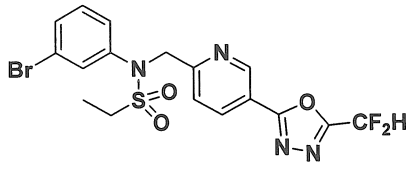
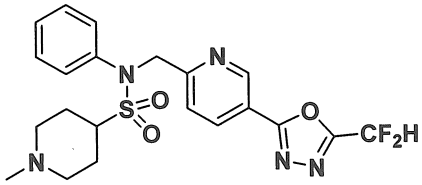
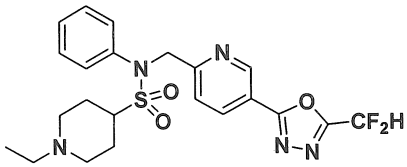
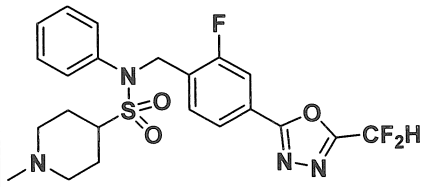
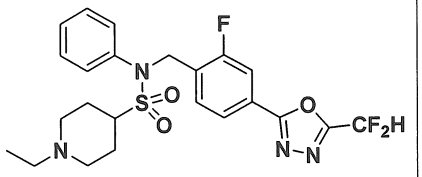
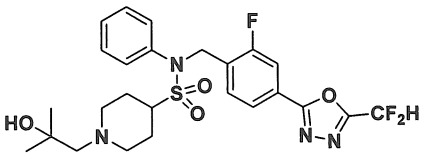
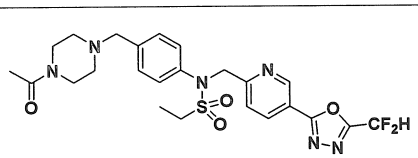
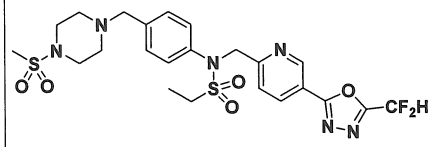
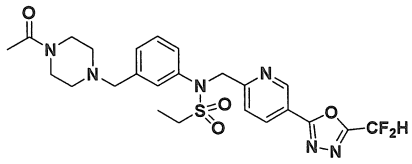
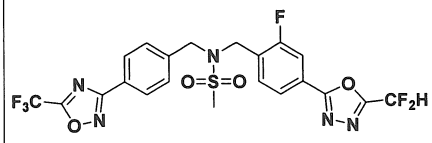
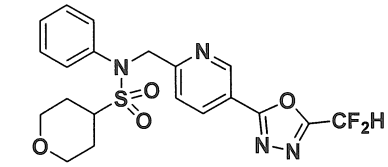
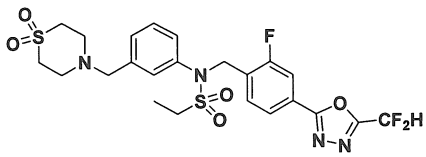
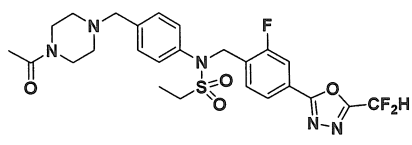
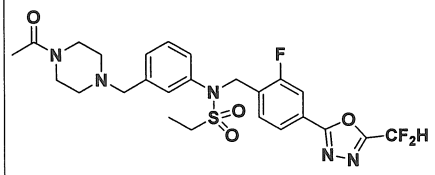
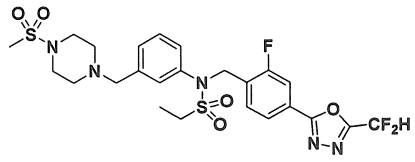
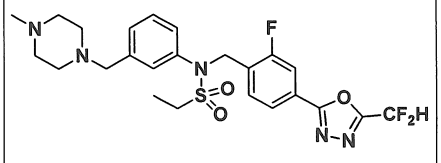
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
29	11179		30	11180	
31	11181		32	11182	
33	11183		34	11184	
35	11186		36	11190	
37	11191		38	11192	
39	11193		40	11194	
41	11195		42	11196	

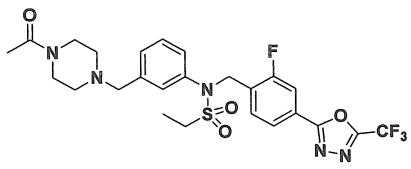
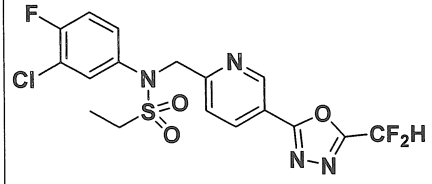
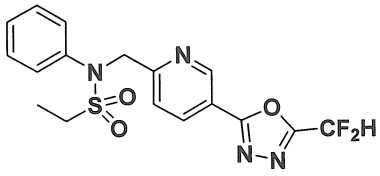
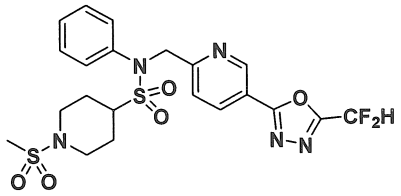
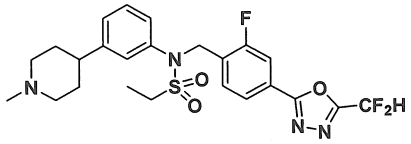
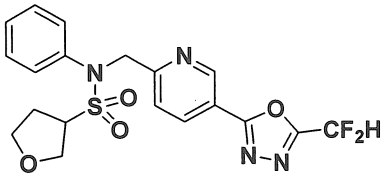
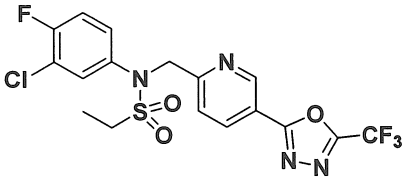
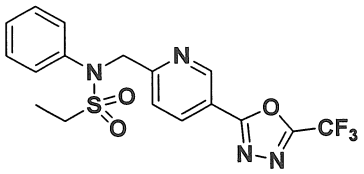
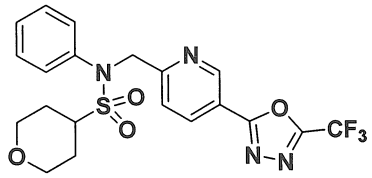
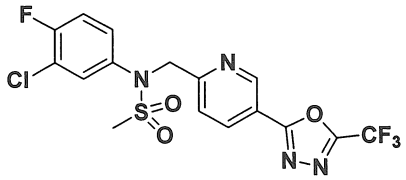
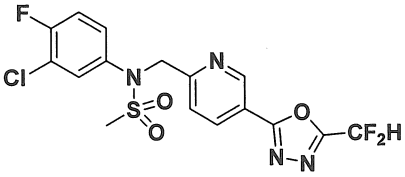
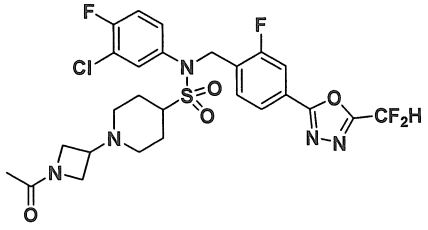
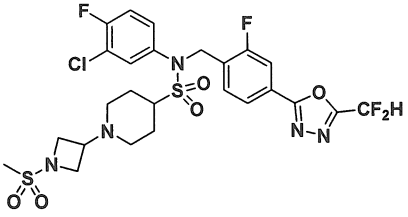
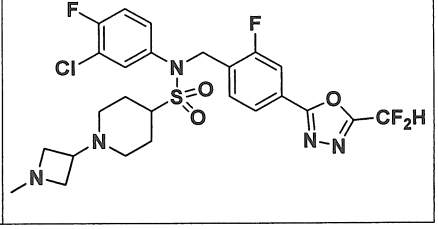
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
43	11197		44	11216	
45	11217		46	11218	
47	11219		48	11220	
49	11221		50	11222	
51	11225		52	11226	
53	11227		54	11229	
55	11230		56	11231	

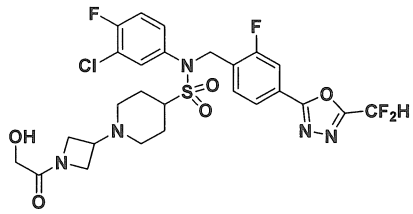
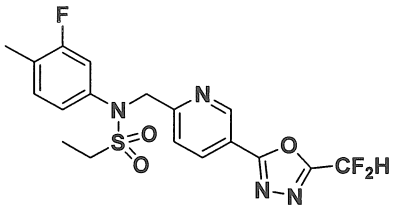
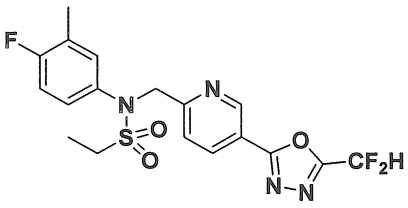
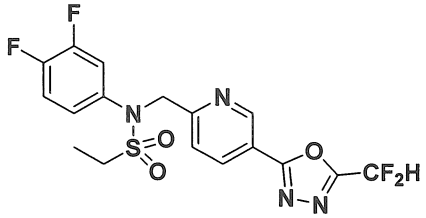
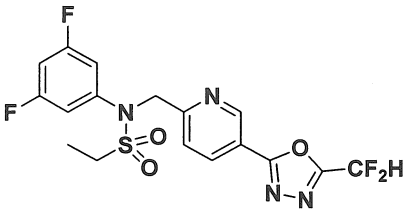
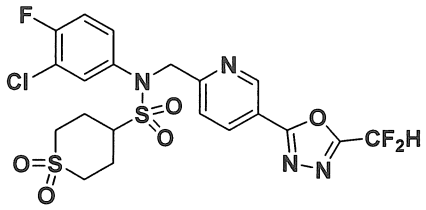
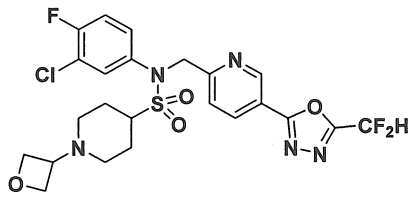
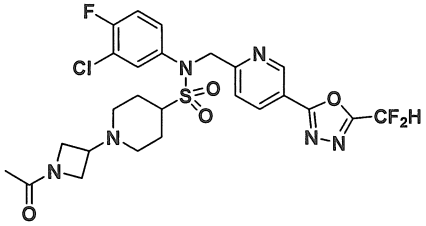
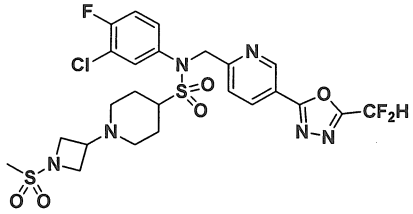
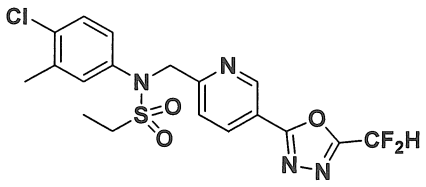
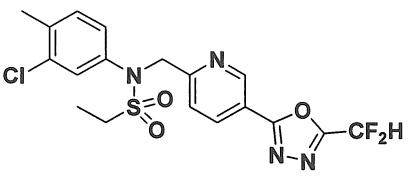
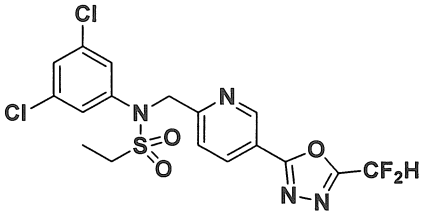
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
57	11248		58	11249	
59	11250		60	11251	
61	11252		62	11253	
63	11254		64	11255	
65	11256		66	11271	
67	11272		68	11273	
69	11274		70	11275	

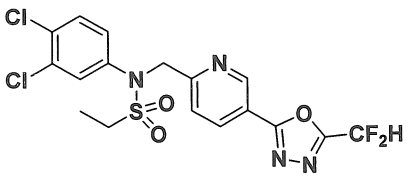
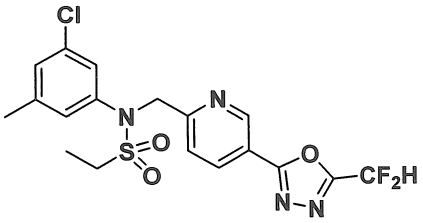
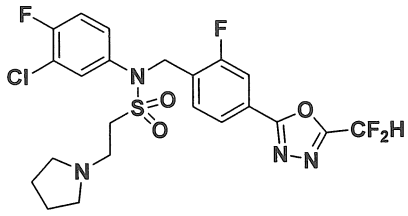
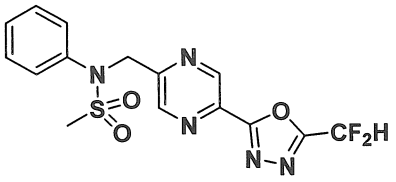
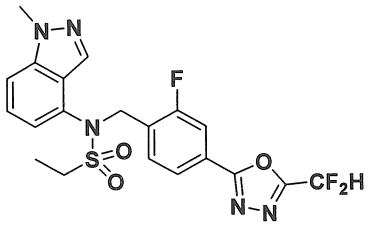
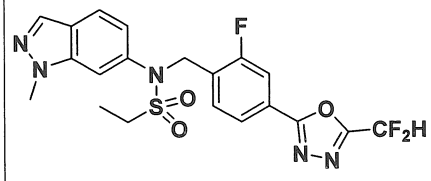
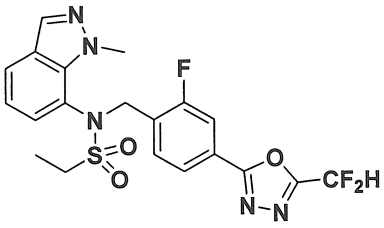
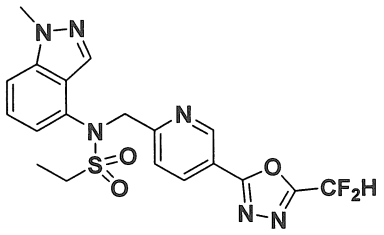
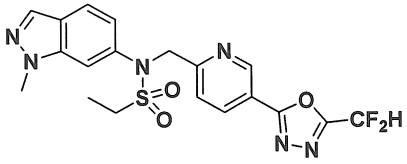
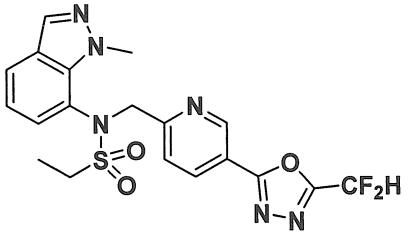
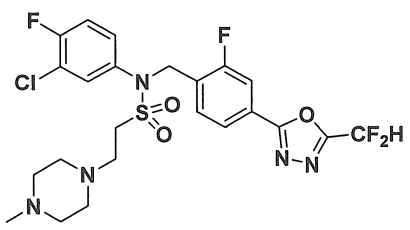
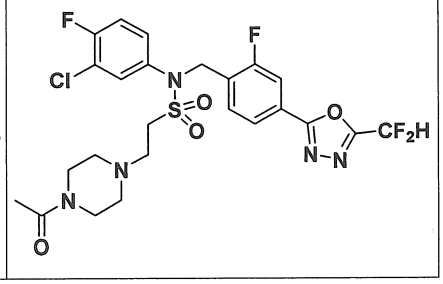
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
71	11276		72	11277	
73	11278		74	11279	
75	11280		76	11281	
77	11282		78	11283	
79	11284		80	11287	
81	11288		82	11289	
83	11290		84	11291	

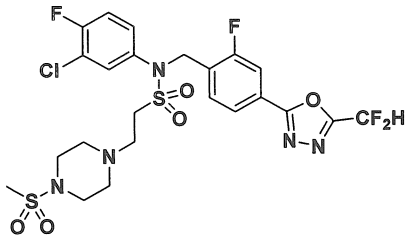
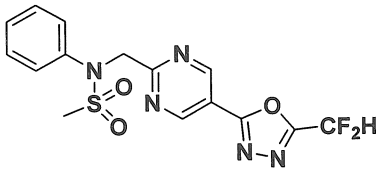
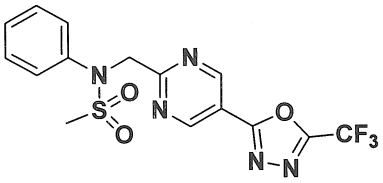
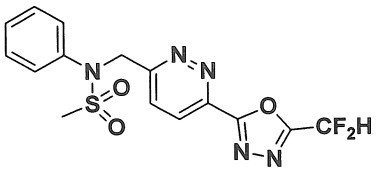
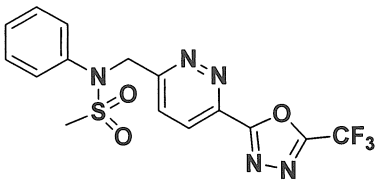
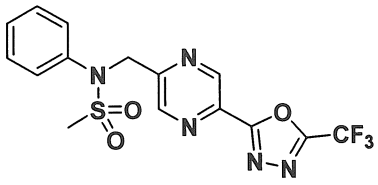
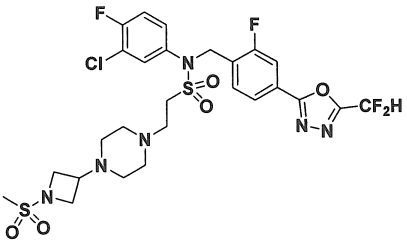
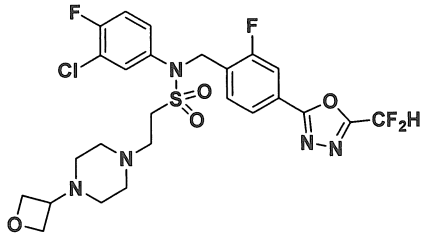
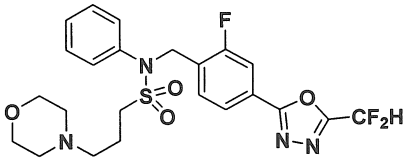
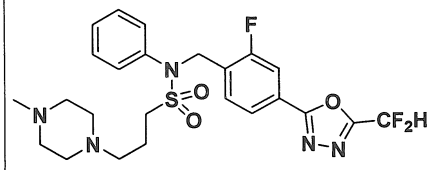
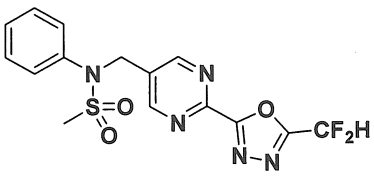
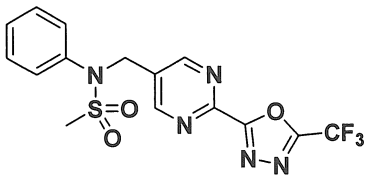
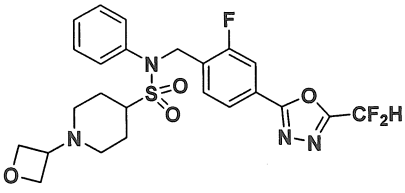
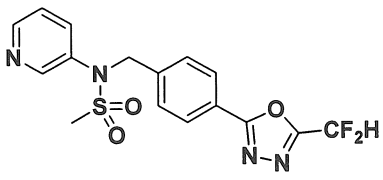
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
85	11292		86	11323	
87	11324		88	11338	
89	11345		90	11346	
91	11347		92	11348	
93	11350		94	11351	
95	11352		96	11353	
97	11354		98	11355	

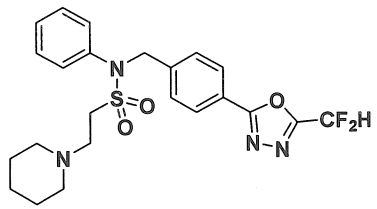
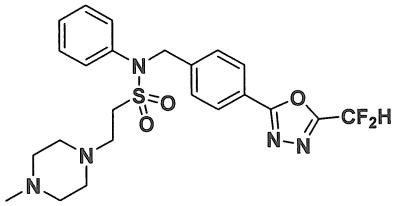
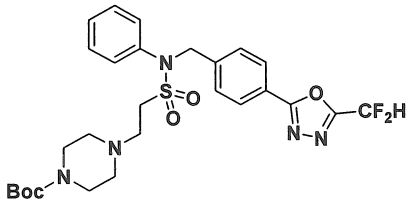
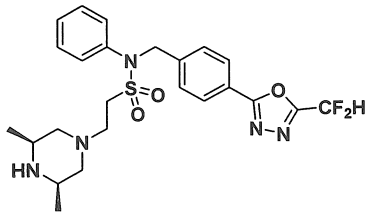
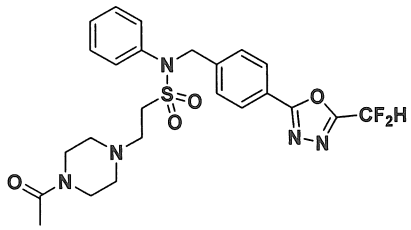
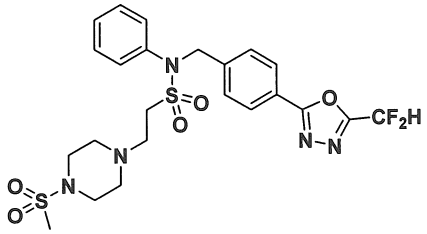
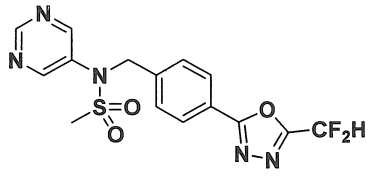
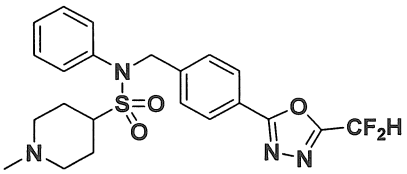
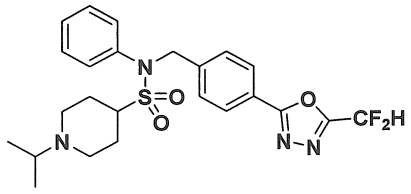
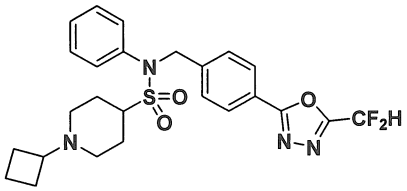
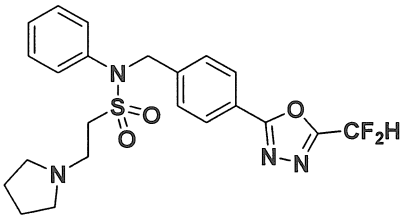
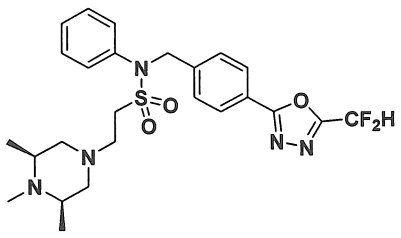
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
99	11366		100	11367	
101	11368		102	11372	
103	11373		104	11377	
105	11386		106	11387	
107	11388		108	11389	
109	11390		110	11392	
111	11402		112	11403	
113	11404		114	11405	

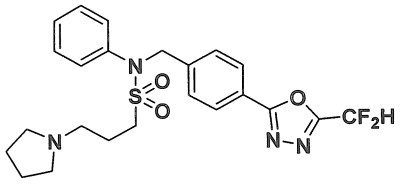
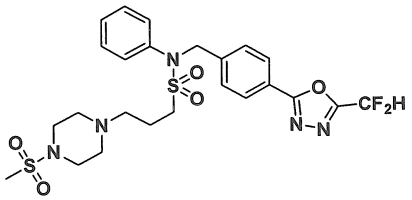
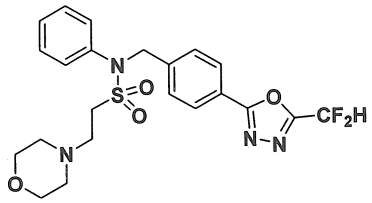
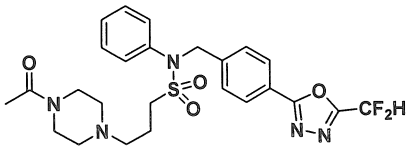
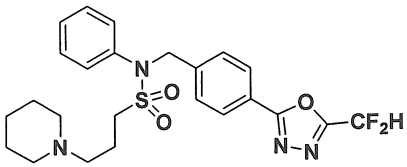
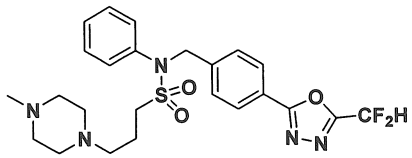
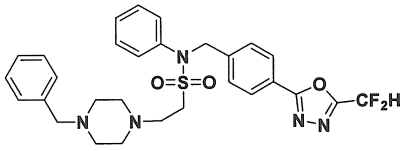
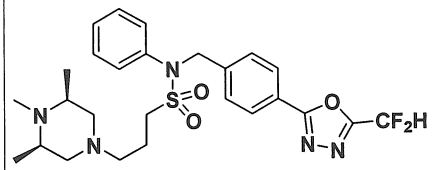
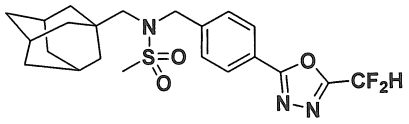
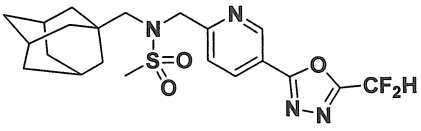
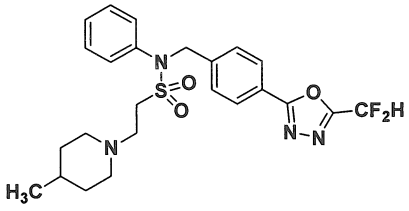
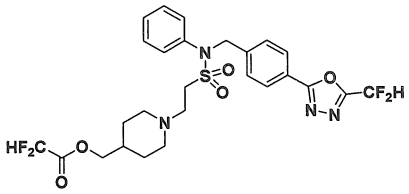
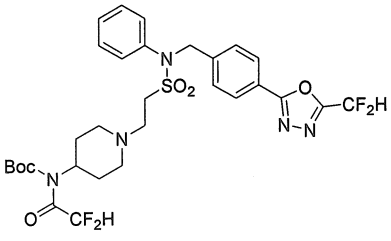
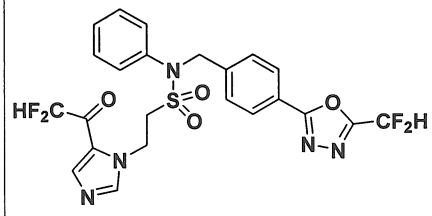
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
115	11406		116	11411	
117	11412		118	11426	
119	11427		120	11428	
121	11429		122	11430	
123	11431		124	11432	
125	11433		126	11447	
127	11448		128	11451	

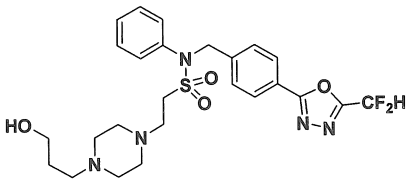
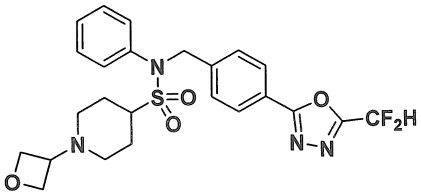
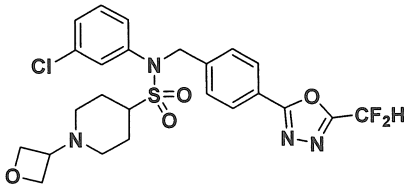
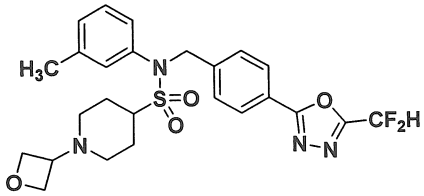
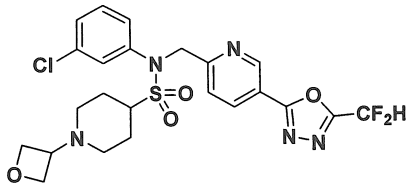
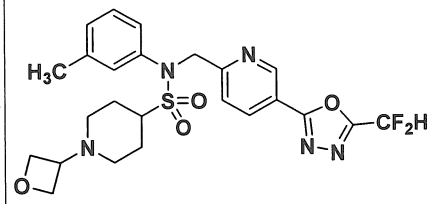
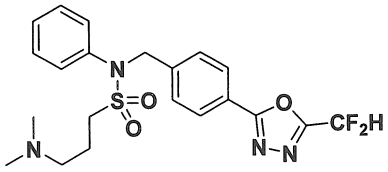
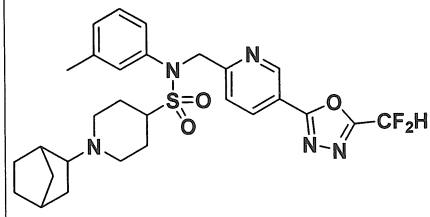
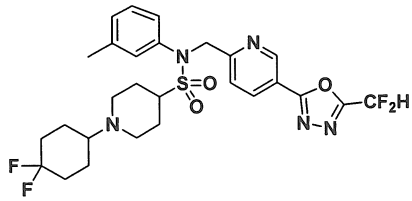
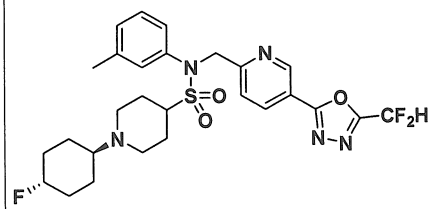
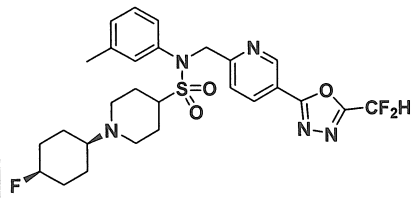
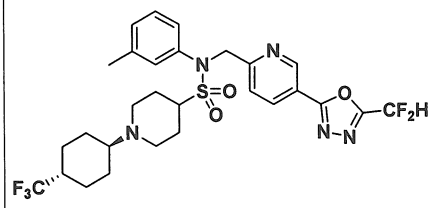
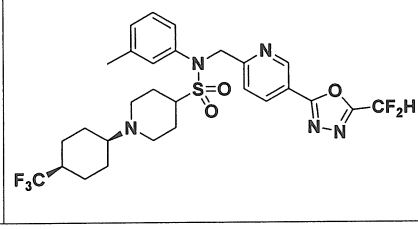
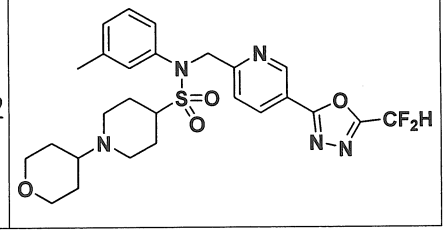
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
129	11452		130	11460	
131	11461		132	11462	
133	11463		134	11497	
135	11501		136	11502	
137	11503		138	11504	
139	11505		140	11506	

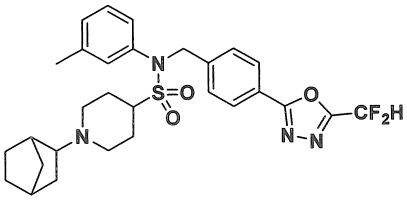
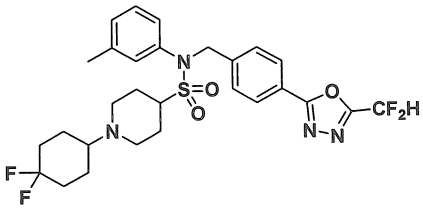
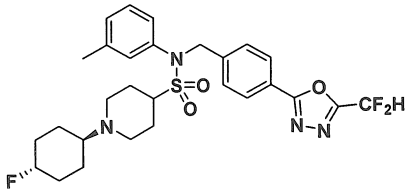
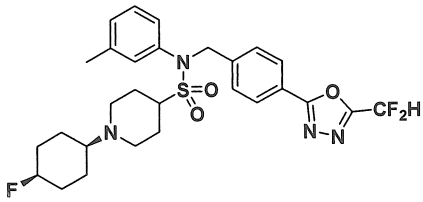
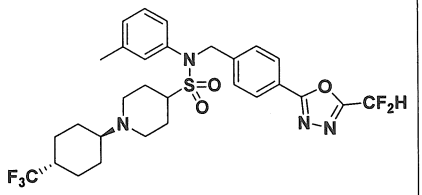
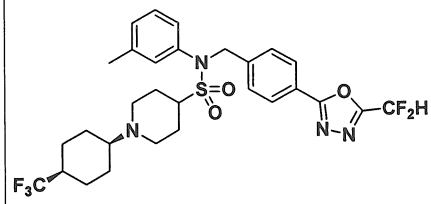
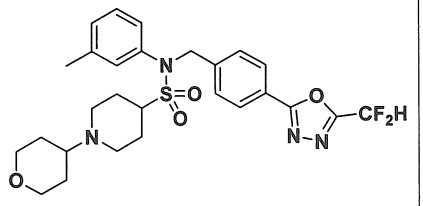
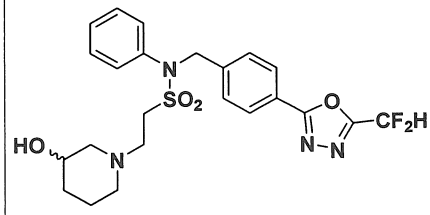
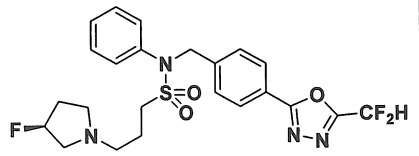
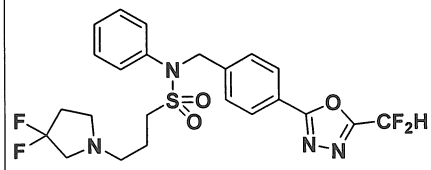
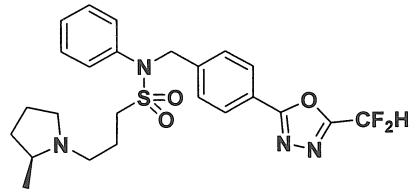
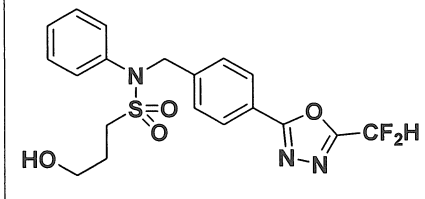
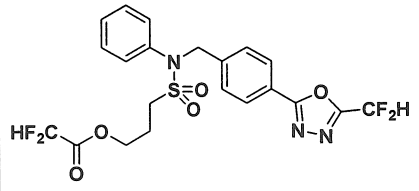
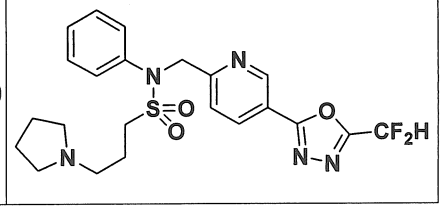
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
141	11507		142	11508	
143	11514		144	11518	
145	11520		146	11521	
147	11522		148	11539	
149	11540		150	11541	
151	11552		152	11553	

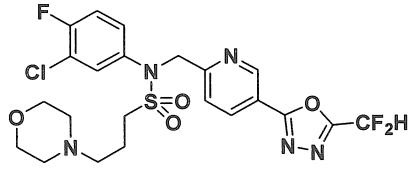
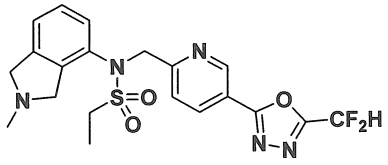
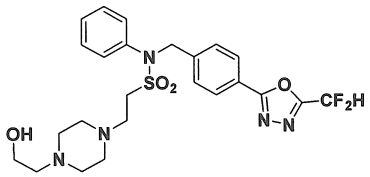
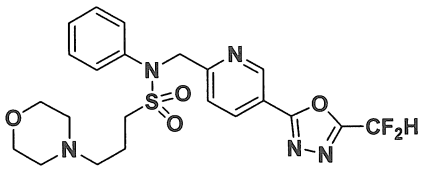
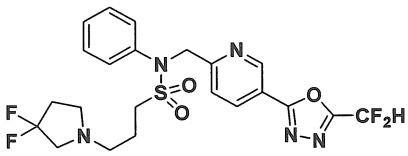
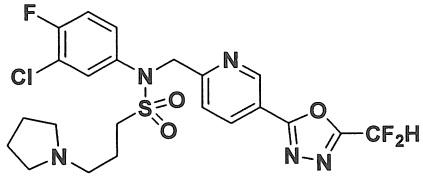
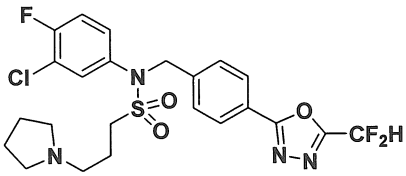
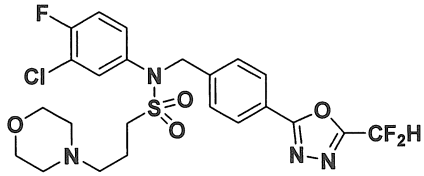
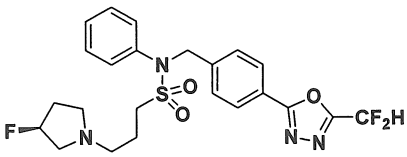
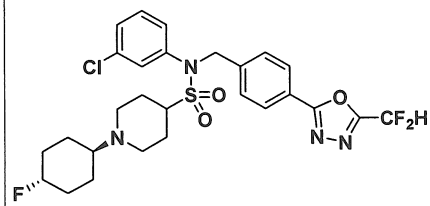
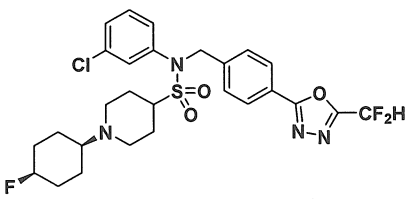
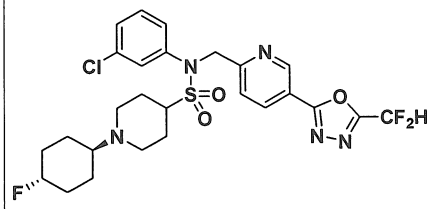
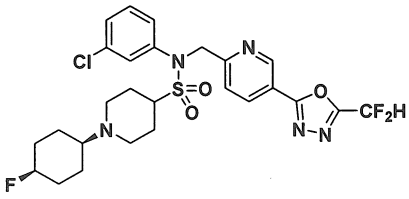
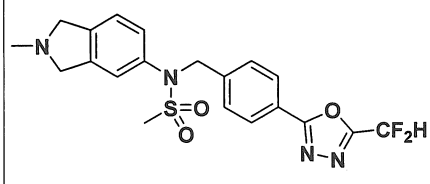
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
153	11554		154	11564	
155	11565		156	11566	
157	11567		158	11573	
159	11582		160	11583	
161	11588		162	11589	
163	11605		164	11606	
165	11625		166	11628	

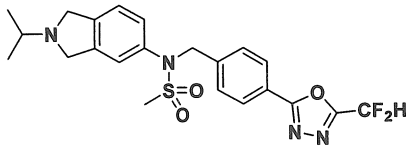
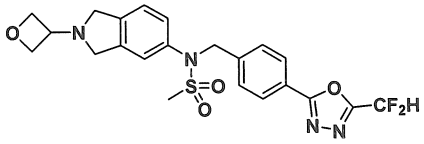
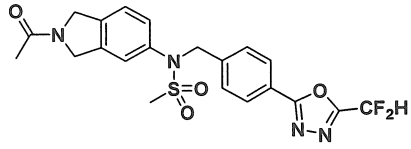
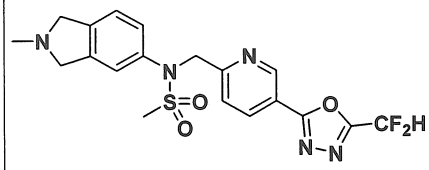
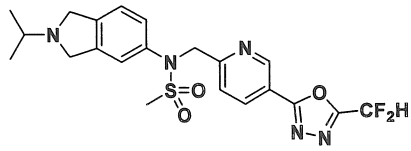
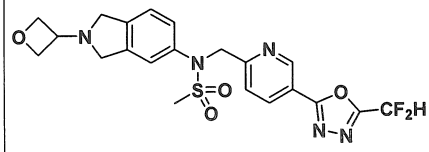
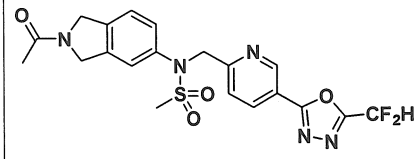
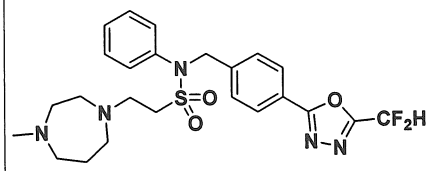
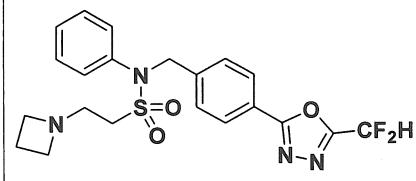
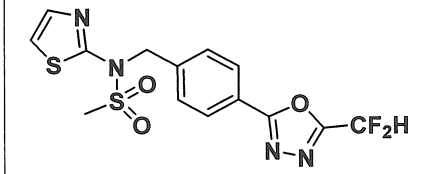
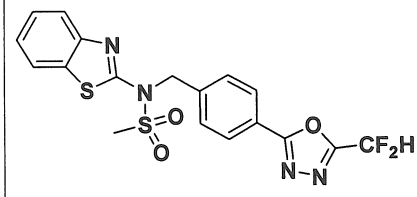
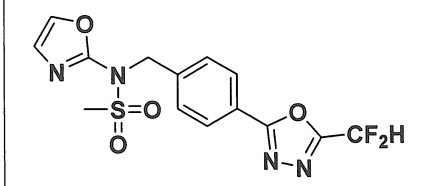
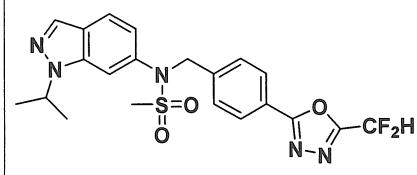
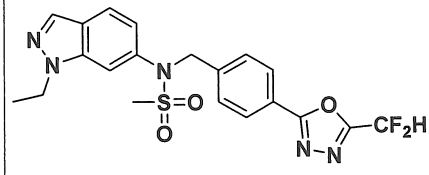
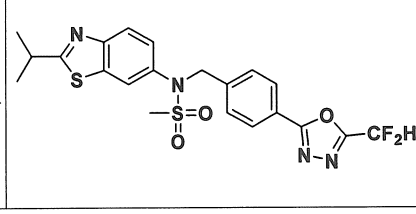
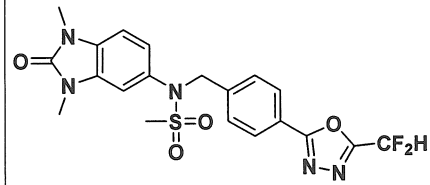
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
167	11629		168	11630	
169	11631		170	11632	
171	11633		172	11634	
173	11636		174	11637	
175	11638		176	11639	
177	11645		178	11646	

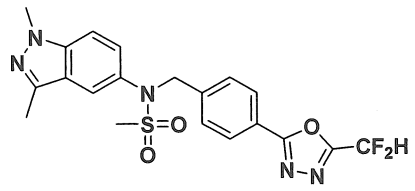
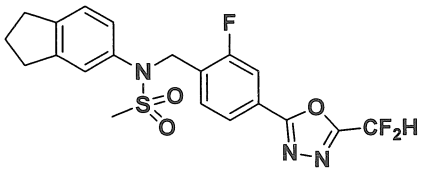
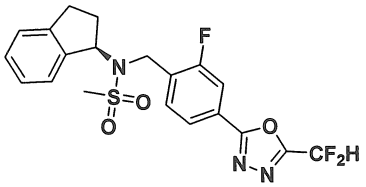
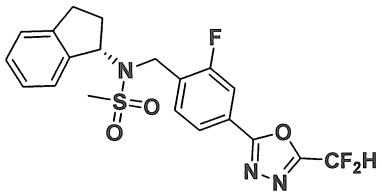
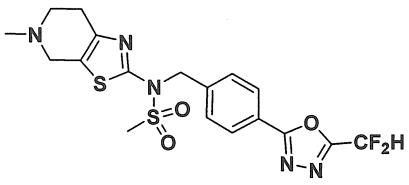
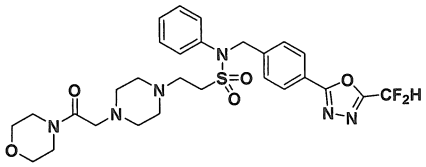
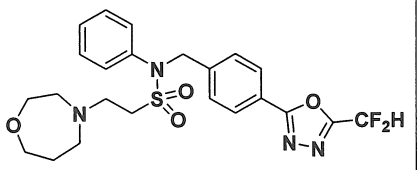
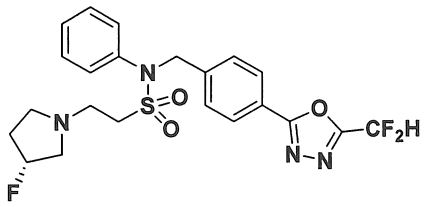
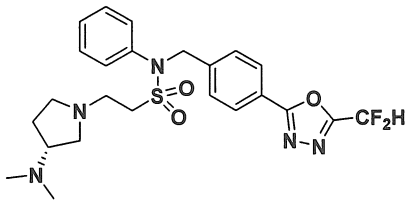
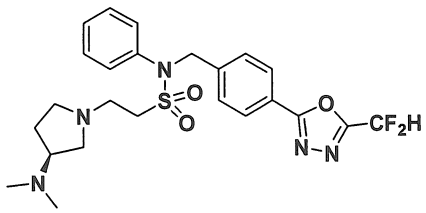
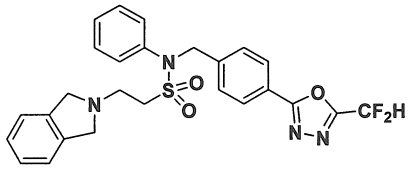
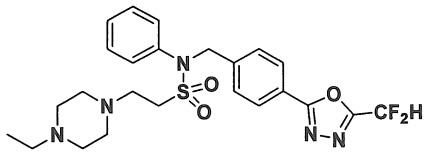
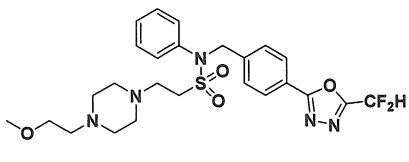
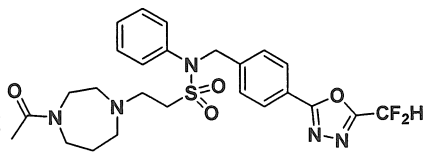
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
179	11647		180	11648	
181	11655		182	11656	
183	11657		184	11658	
185	11663		186	11665	
187	11668		188	11669	
189	11675		190	11676	
191	11677		192	11678	

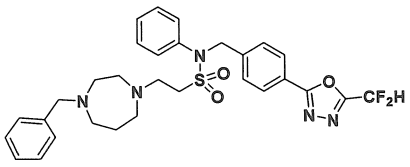
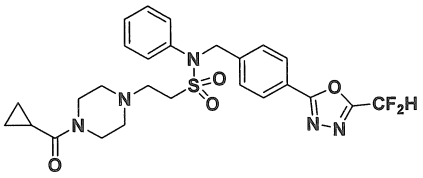
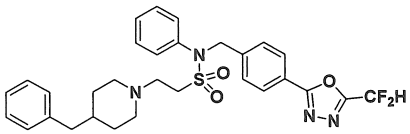
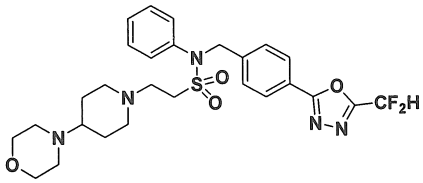
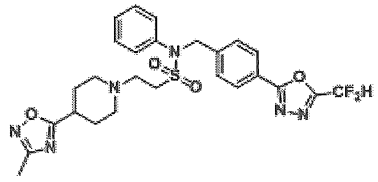
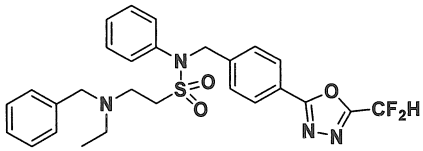
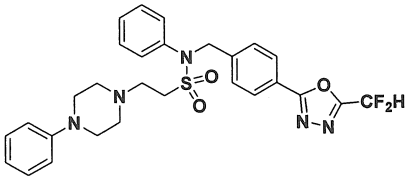
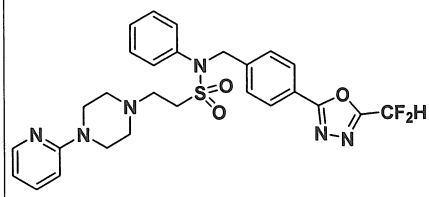
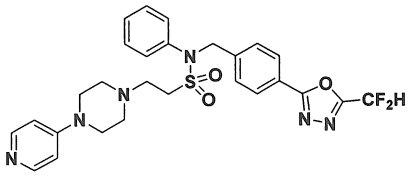
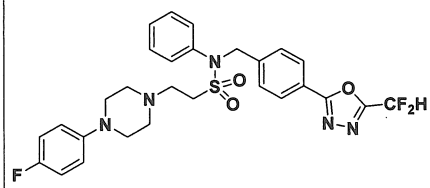
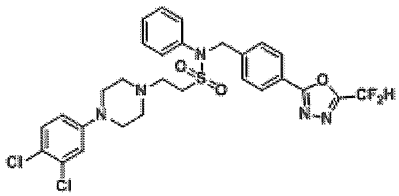
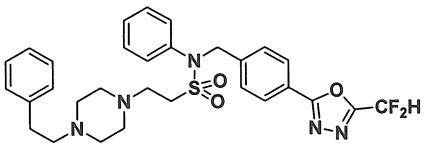
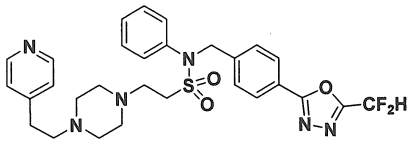
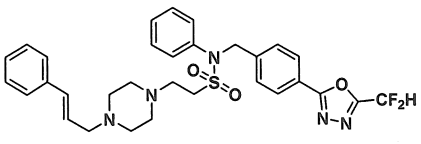
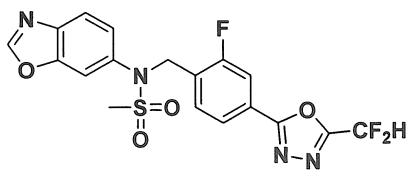
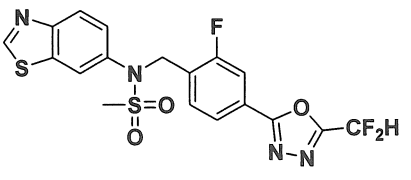
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
193	11679		194	11680	
195	11681		196	11682	
197	11683		198	11684	
199	11685		200	11686	
201	11687		202	11688	
203	11689		204	11690	
205	11691		206	11692	

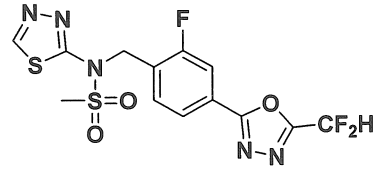
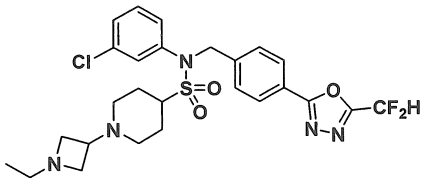
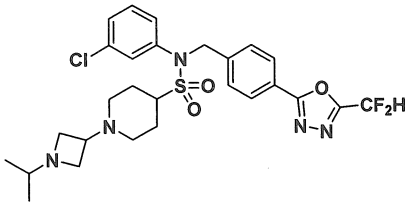
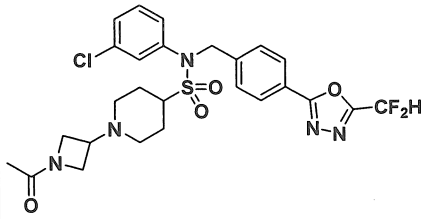
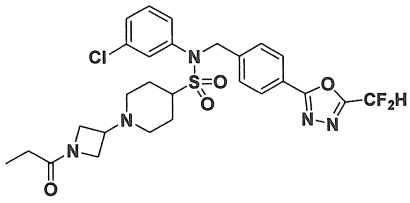
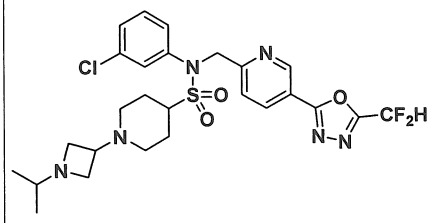
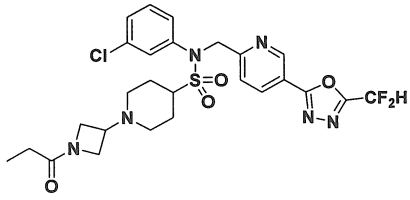
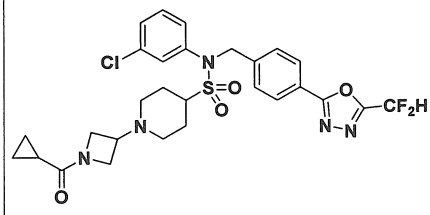
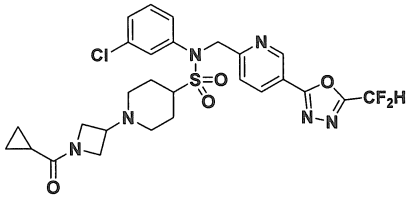
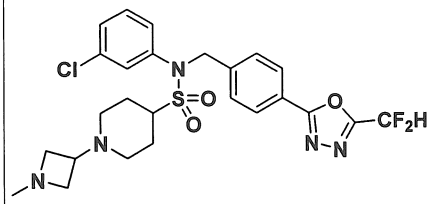
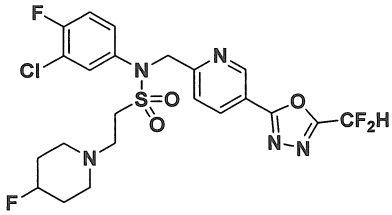
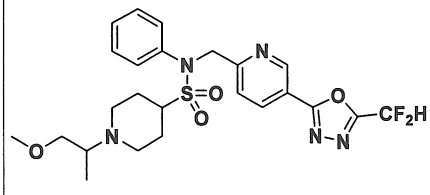
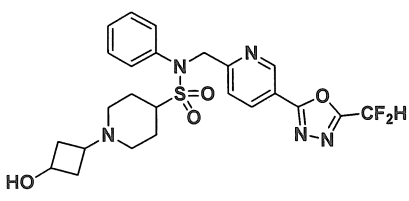
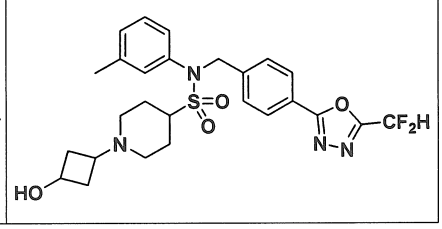
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
207	11693		208	11694	
209	11695		210	11696	
211	11697		212	11698	
213	11699		214	11700	
215	11705		216	11706	
217	11707		218	11708	
219	11709		220	11710	

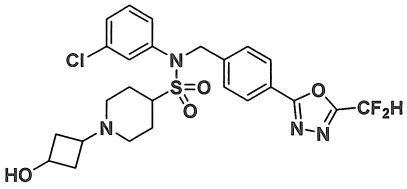
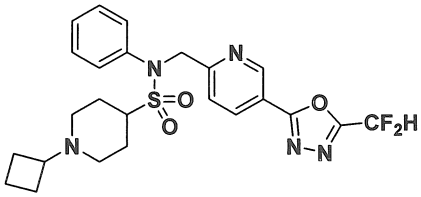
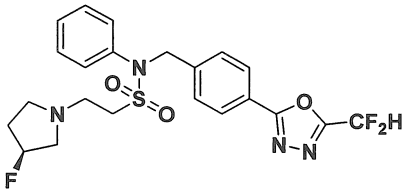
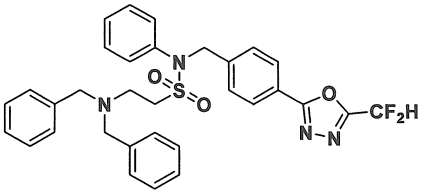
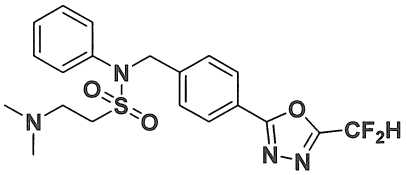
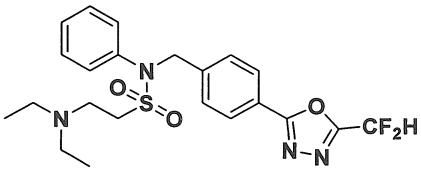
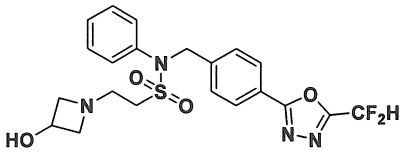
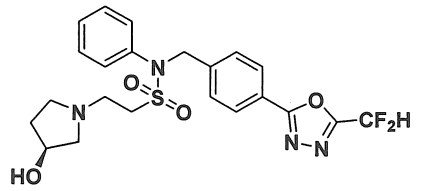
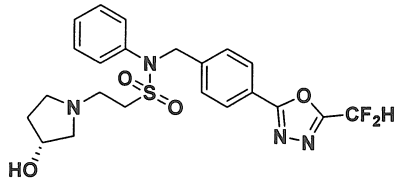
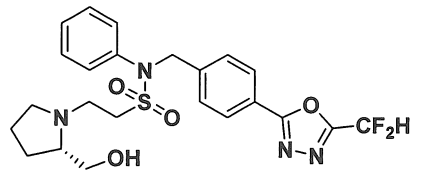
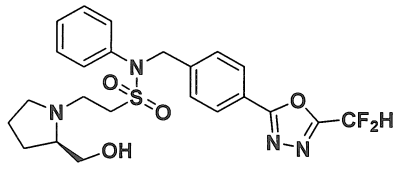
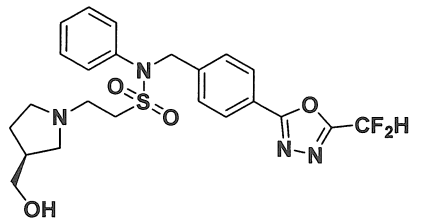
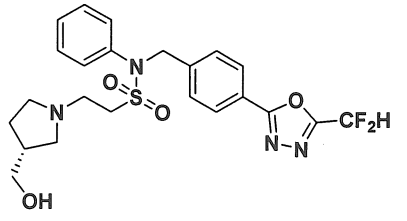
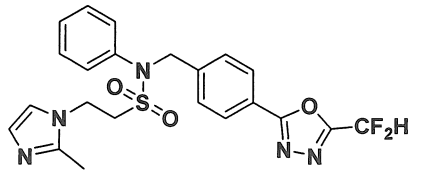
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
221	11711		222	11712	
223	11717		224	11718	
225	11719		226	11721	
227	11722		228	11723	
229	11724		230	11725	
231	11726		232	11727	
233	11728		234	11729	

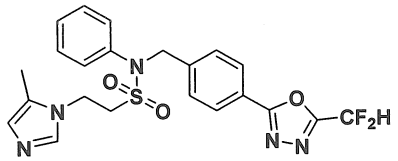
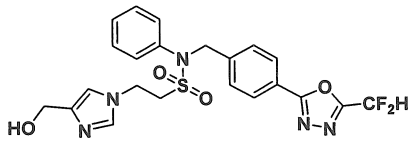
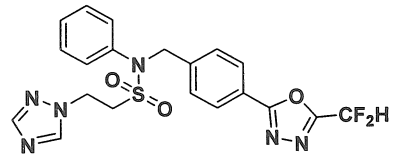
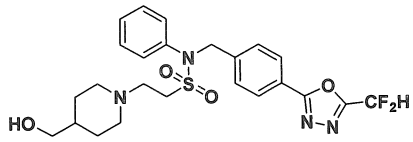
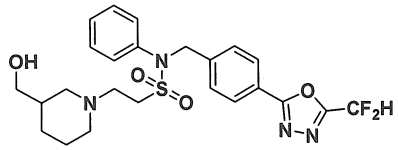
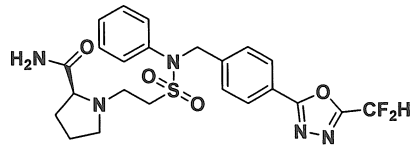
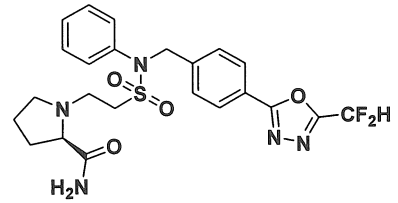
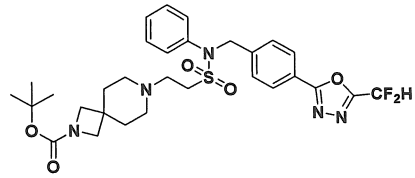
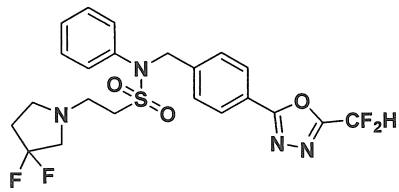
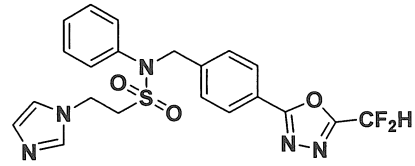
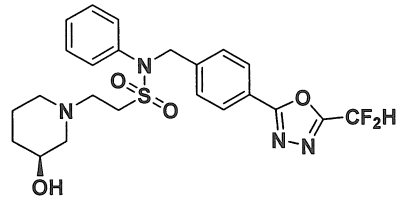
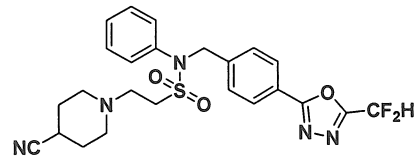
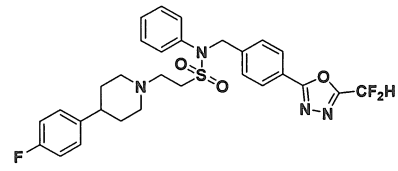
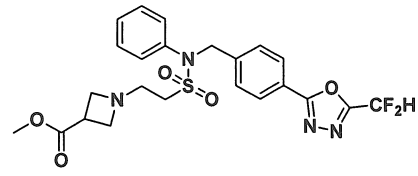
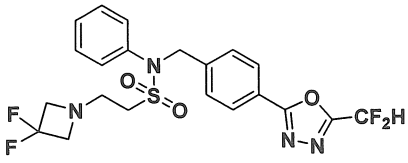
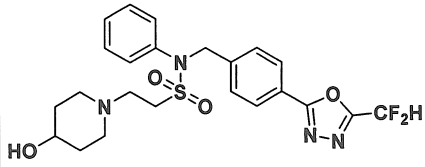
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
235	11730		236	11731	
237	11732		238	11733	
239	11734		240	11735	
241	11736		242	11737	
243	11738		244	11739	
245	11740		246	11741	
247	11742		248	11743	
249	11744		250	11745	

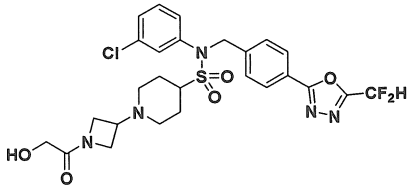
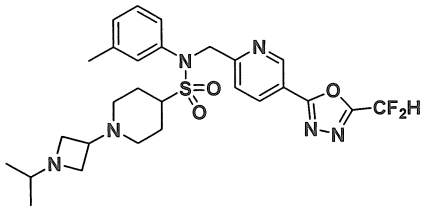
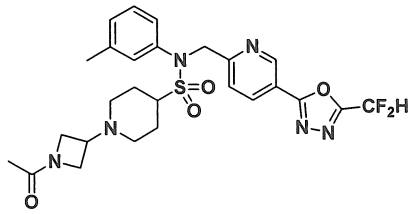
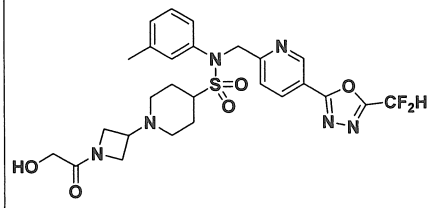
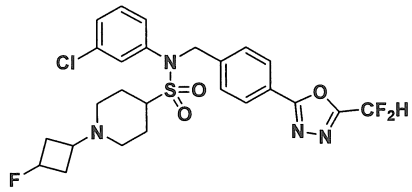
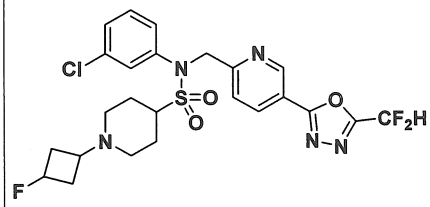
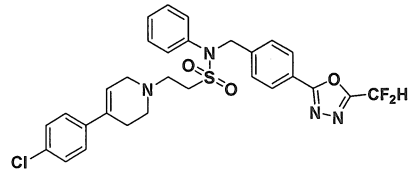
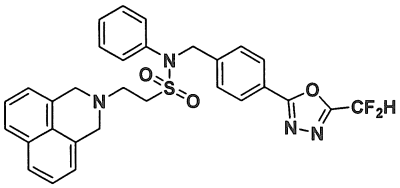
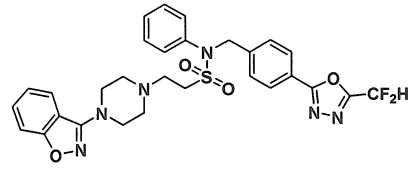
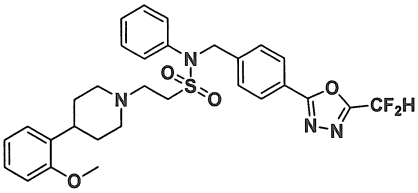
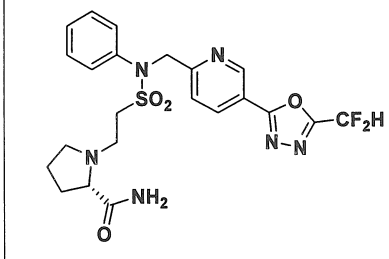
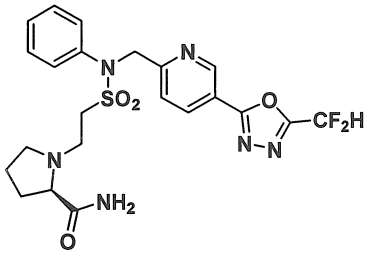
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
251	11746		252	11747	
253	11748		254	11749	
255	11750		256	11751	
257	11752		258	11753	
259	11754		260	11755	
261	11756		262	11757	
263	11758		264	11759	

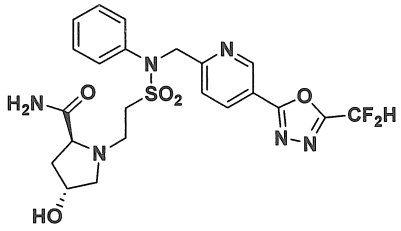
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
265	11760		266	11761	
267	11762		268	11763	
269	11764		270	11765	
271	11766		272	11767	
273	11768		274	11769	
275	11770		276	11771	
277	11772		278	11773	
279	11774		280	11775	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
281	11776		282	11777	
283	11778		284	11779	
285	11780		286	11781	
287	11782		288	11783	
289	11784		290	11785	
291	11786		292	11790	
293	11791		294	11792	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
295	11793		296	11794	
297	11795		298	11796	
299	11797		300	11798	
301	11799		302	11800	
303	11801		304	11802	
305	11803		306	11804	
307	11805		308	11806	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
309	11807		310	11808	
311	11809		312	11810	
313	11811		314	11812	
315	11813		316	11814	
317	11815		318	11816	
319	11817		320	11818	
321	11819		322	11820	
323	11821		324	11822	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
325	11836		326	11837	
327	11838		328	11839	
329	11840		330	11841	
331	11842		332	11843	
333	11844		334	11845	
335	11847		336	11848	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
337	11849				

Tốt hơn là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 11154, 11156, 11168, 11170, 11171, 11172, 11176, 11178, 11182, 11191, 11193, 11197, 11217, 11225, 11227, 11231, 11254, 11256, 11276, 11284, 11287, 11289, 11324, 11345, 11346, 11350, 11352, 11353, 11354, 11355, 11366, 11367, 11368, 11372, 11373, 11377, 11390, 11411, 11412, 11426, 11428, 11433, 11447, 11448, 11451, 11452, 11460, 11461, 11462, 11463, 11497, 11501, 11502, 11503, 11504, 11505, 11506, 11507, 11508, 11521, 11522, 11539, 11540, 11541, 11552, 11553, 11554, 11564, 11582, 11583, 11637, 11638, 11646, 11647, 11665, 11679, 11680, 11681, 11682, 11683, 11684, 11685, 11721, 11777, 11781, 11782, 11803, 11806, 11809 và 11837. Tốt nhất là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 11154, 11170, 11172, 11178, 11182, 11191, 11197, 11217, 11256, 11350, 11352, 11354, 11355, 11366, 11367, 11368, 11372, 11373, 11390, 11411, 11412, 11426, 11428, 11433, 11447, 11451, 11452, 11460, 11461, 11462, 11463, 11497, 11501, 11502, 11503, 11504, 11505, 11506, 11507, 11521, 11540, 11541, 11552, 11553, 11637, 11646, 11665, 11681, 11683, 11684, 11685 và 11781.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" có nghĩa là muối bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ về các muối dược 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 trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit sucxinic, 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 trifloaxetic, 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 11172 như được làm rõ ở đây.

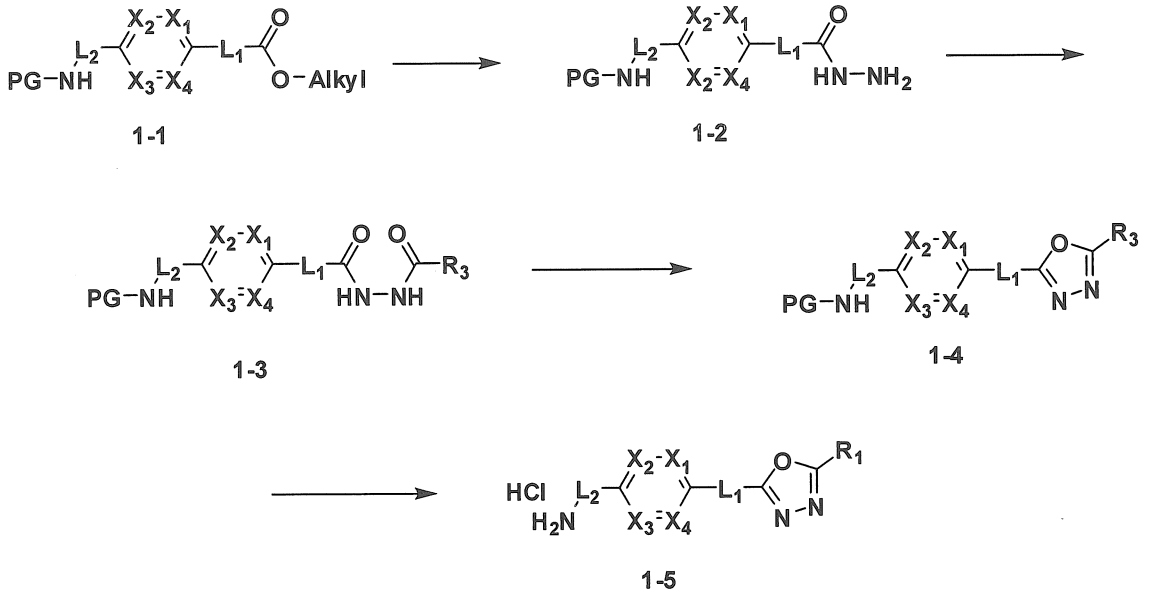
Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, và vì vậy có thể tồn tại ở dạng raxemat, hỗn hợp triệt quang (raxemic), đồng phân đối hình duy nhất, hỗn hợp đồng phân phi đối hình, và đồng phân phi đối hình duy nhất. Hợp chất của công thức I có thể 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.

Phương pháp sản xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

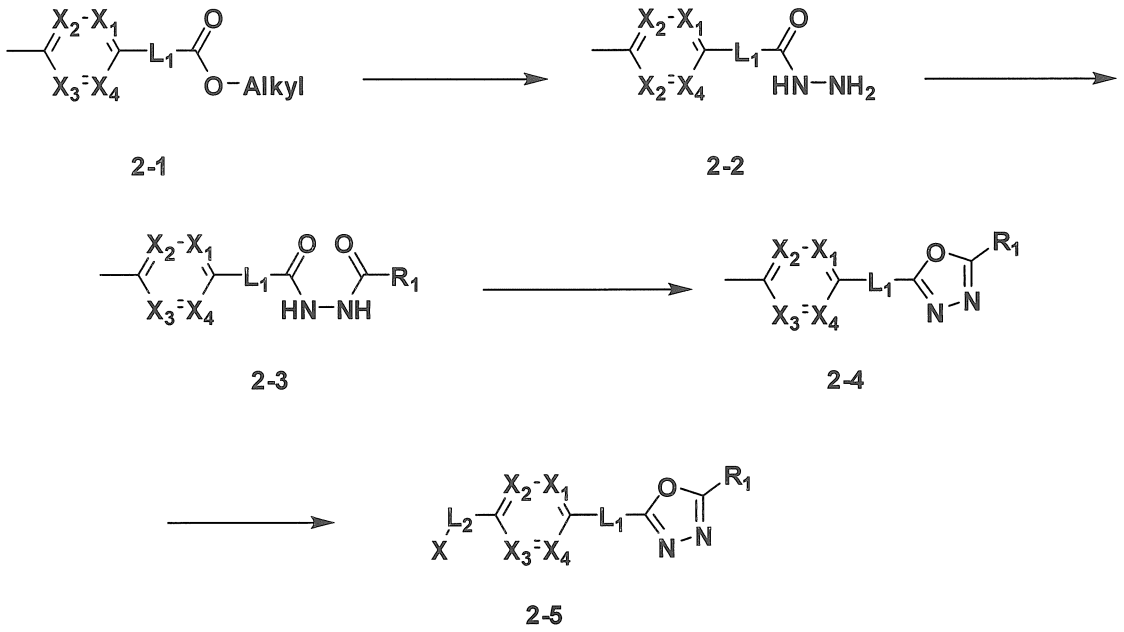
Phương pháp ưu tiên để sản xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng được trình bày theo các sơ đồ phản ứng 1-25 dưới đây, và cũng bao gồm những cải biến có thể được thực hiện bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

[Sơ đồ phản ứng 1]



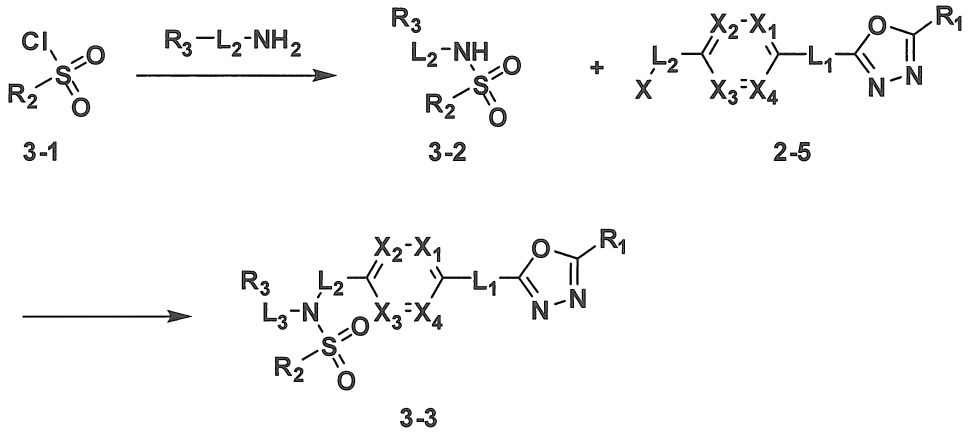
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1 trên đây, moiety este của hợp chất của công thức 1-1 được thế bởi hydrazin để tạo thành hợp chất của công thức 1-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic (TFAA) hoặc anhydrit difloaxetic để tạo ra hợp chất của công thức 1-3. Tiếp đó, hợp chất của công thức 1-3 được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess) để thu được hợp chất của công thức 1-4 có cấu trúc oxadiazol. Tiếp đó, hợp chất của công thức 1-4 được khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo ra hợp chất trung gia của công thức 1-5.

[Sơ đồ phản ứng 2]



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 2 trên đây, moiety este của hợp chất của công thức 2-1 được thế bởi hydrazin để tạo ra hợp chất của công thức 2-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để tạo ra hợp chất của công thức 2-3. Tiếp đó, hợp chất của công thức 2-3 được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess) để thu được hợp chất của công thức 2-4 cấu trúc oxadiazol. Tiếp đó, nhóm metyl của hợp chất của công thức 2-4 được halogen hóa, qua đó tạo ra hợp chất trung gia của công thức 2-5.

[Sơ đồ phản ứng 3]

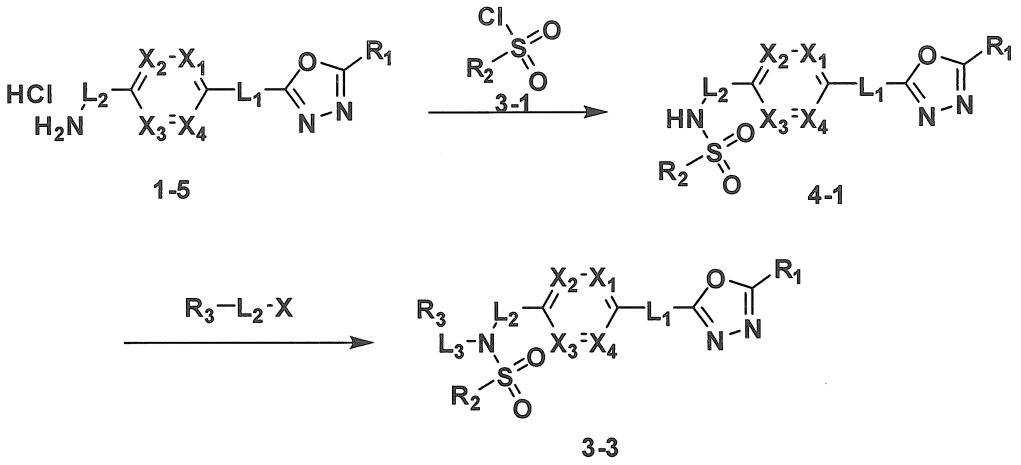


Sơ đồ phản ứng 3 trên đây minh họa phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 3-1 được

phản ứng với amin để thu được hợp chất của công thức 3-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hợp chất của công thức 2-5 dưới điều kiện bazơ, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 3-3.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 3 là: 11229, 11230, 11231, 11252, 11253, 11254, 11287, 11288, 11289, 11290, 11291, 11292, 11747, 11748, 11749, 11774, 11775 và 11776.

[Sơ đồ phản ứng 4]

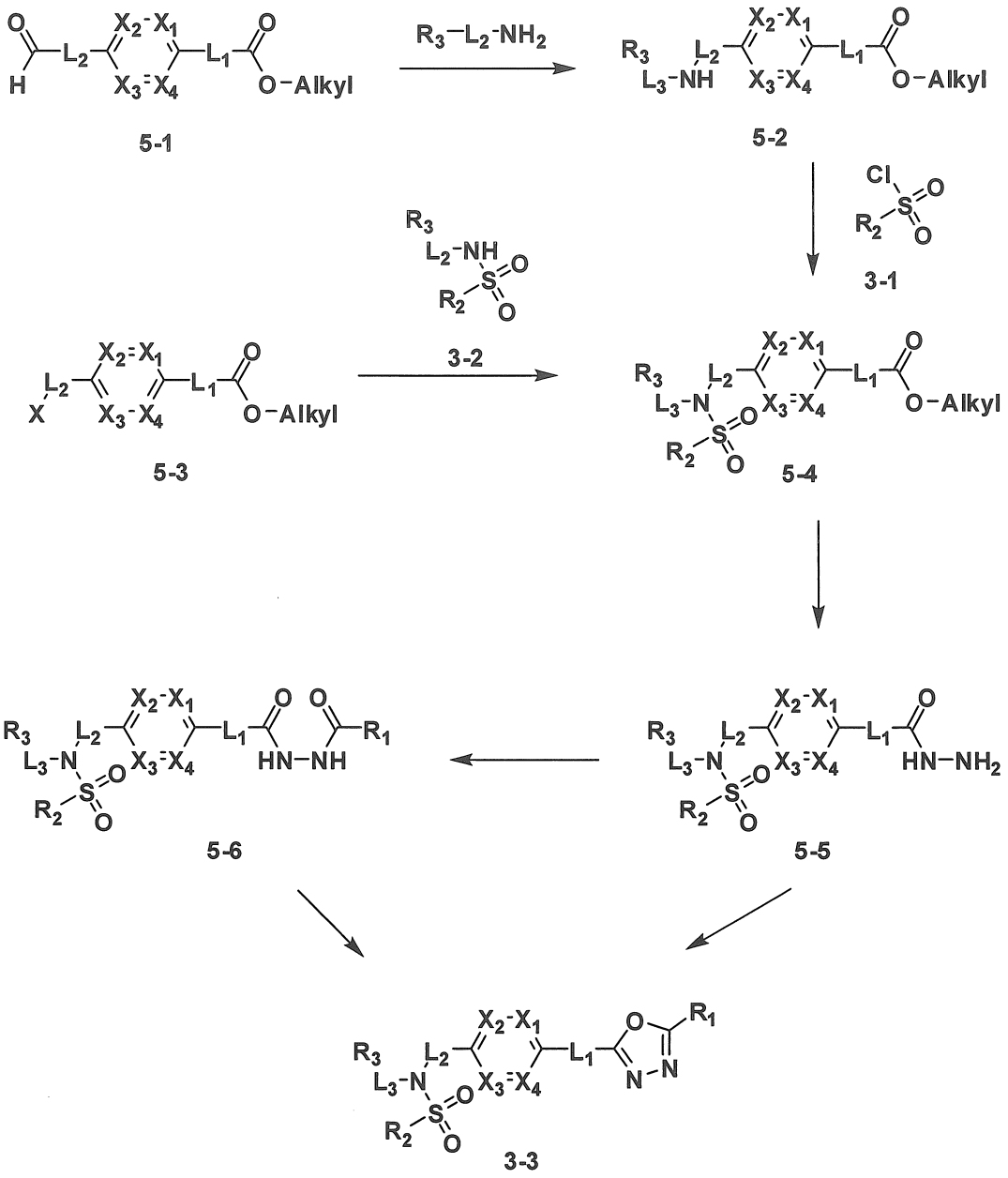


3-3

Sơ đồ phản ứng 4 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 1-5 được phản ứng với hợp chất sunfonyl clorua bất kỳ (công thức 3-1) để thu được hợp chất của công thức 4-1, hợp chất này tiếp đó which được đưa vào phản ứng thế với R_3-L_2-X, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 3-3.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 4 là: 11078, 11121 và 11222.

[Sơ đồ phản ứng 5]

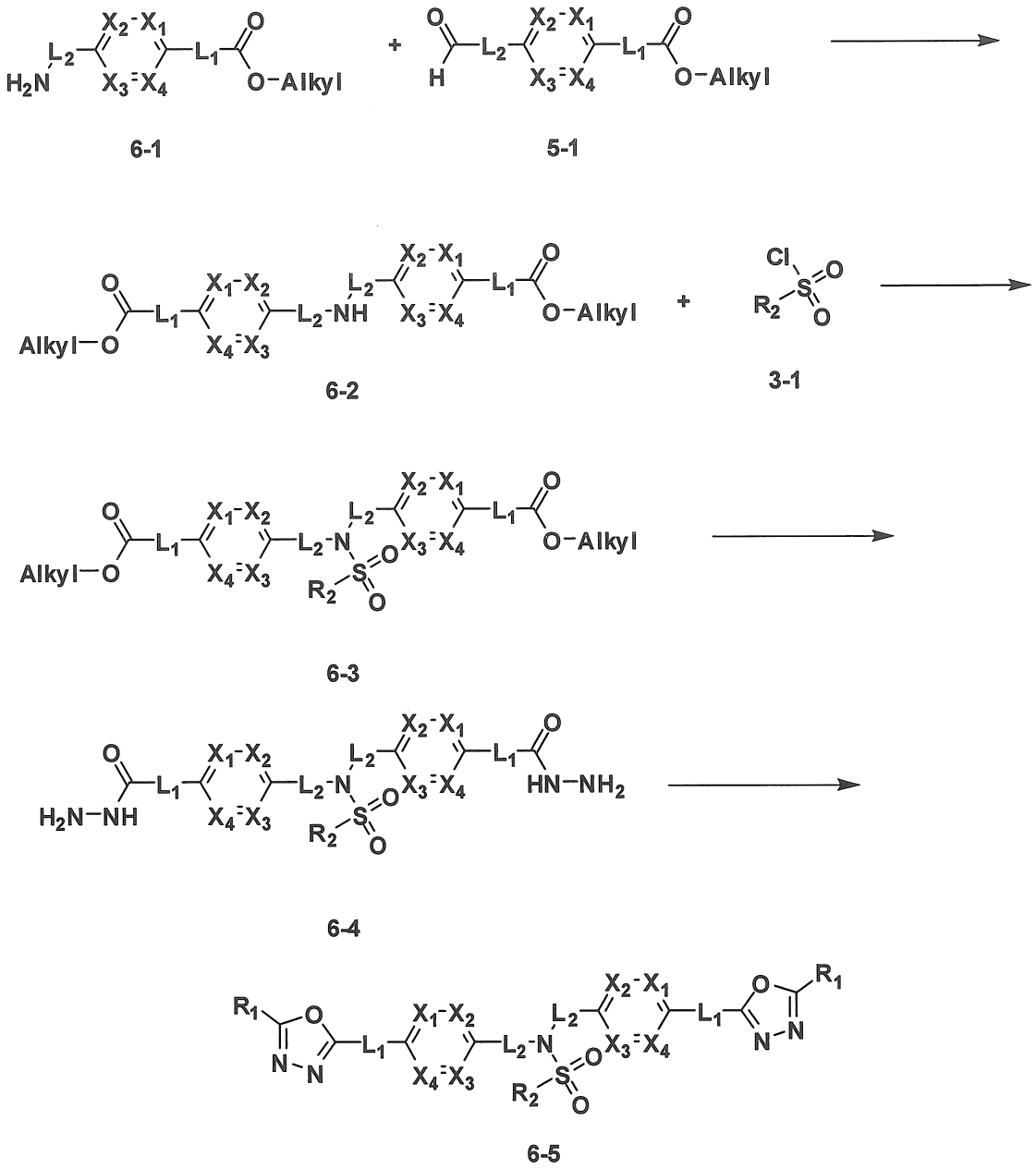


Sơ đồ phản ứng 5 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 5-1 được đưa vào phản ứng amin hóa khử với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 5-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hợp chất sunfonyl clorua bất kỳ (công thức 3-1) để thu được hợp chất của công thức 5-4. Ngoài ra, hợp chất của công thức 3-2 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-3 dưới điều kiện bazơ để thu được hợp chất của công thức 5-4. Tiếp đó, hợp chất của công thức 5-4 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 5-5. Tiếp theo, hợp chất của công thức 5-5 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 3-3 có cấu trúc oxadiazol. Các hợp

chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 5 là: 11120, 11151, 11152, 11153, 11154, 11155, 11167, 11168, 11173, 11174, 11196, 11197, 11216, 11217, 11218, 11225, 11226, 11227, 11255, 11256, 11271, 11272, 11323, 11324, 11338, 11345, 11346, 11347, 11348, 11350, 11351, 11354, 11355, 11366, 11390, 11411, 11412, 11428, 11429, 11430, 11431, 11432, 11433, 11504, 11505, 11506, 11520, 11521, 11522, 11539, 11540, 11541, 11628, 11636, 11668, 11669, 11739, 11740, 11741, 11742, 11743, 11744, 11745, 11746 và 11750.

Ngoài ra, hợp chất của công thức 5-6, vốn không có cấu trúc oxadiazol, được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess) để thu được hợp chất của công thức 3-3 có cấu trúc oxadiazol. Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng là: 11044, 11045, 11088, 11089, 11128, 11129, 11133, 11156, 11169, 11170, 11171, 11172, 11175, 11176, 11177, 11178, 11179, 11180, 11181, 11182, 11183, 11184, 11190, 11191, 11192, 11193, 11194, 11195, 11219, 11220, 11221, 11248, 11249, 11250, 11251, 11273, 11274, 11275, 11276, 11277, 11278, 11279, 11280, 11281, 11282, 11283, 11284, 11352, 11353, 11460, 11461, 11462, 11463, 11497, 11507 và 11508.

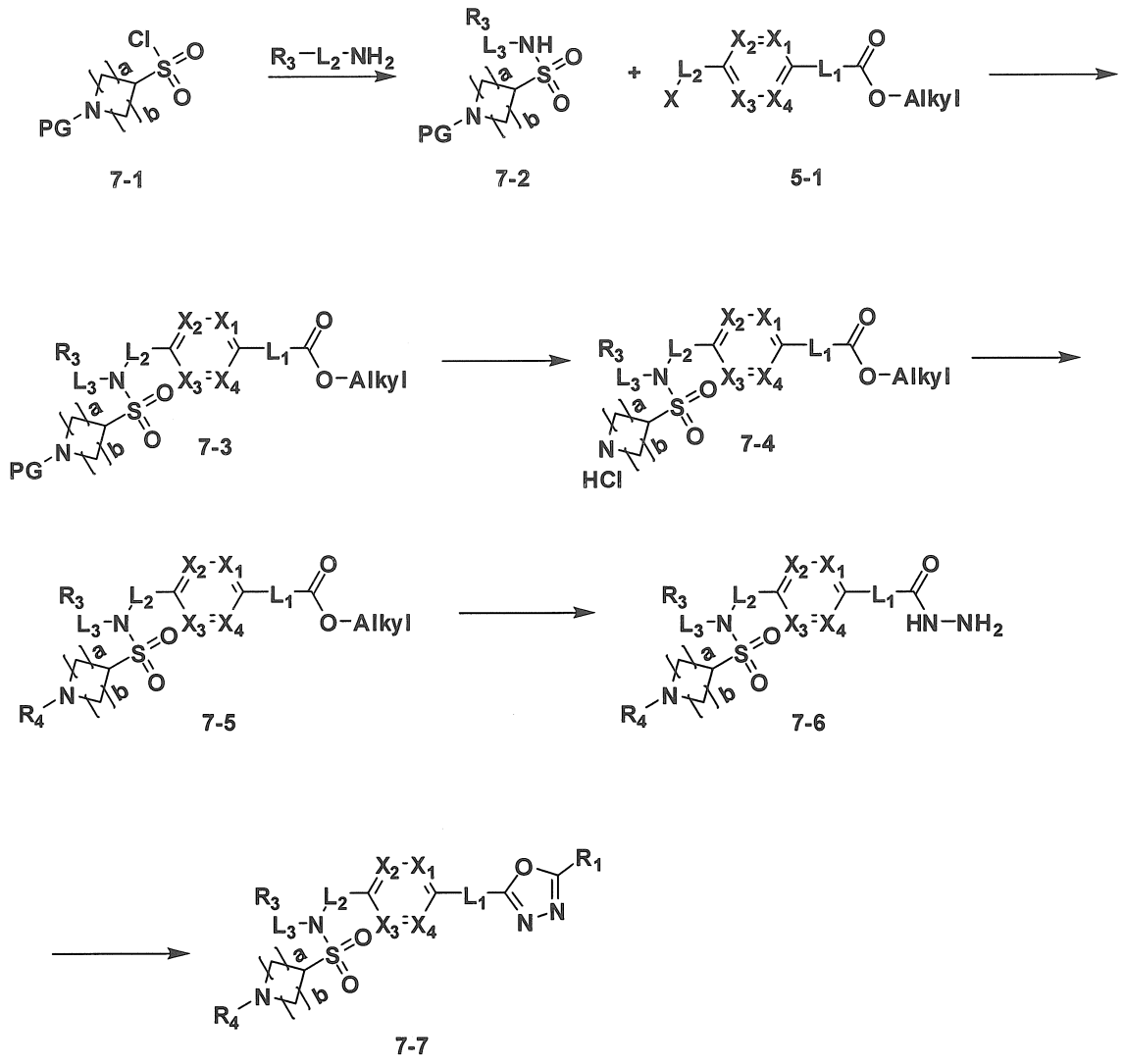
[Sơ đồ phản ứng 6]



Sơ đồ phản ứng 6 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 6-1 được đưa vào phản ứng amin hóa khử với hợp chất của công thức 5-1 để thu được hợp chất của công thức 6-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hợp chất sunfonyl clorua bất kỳ (công thức 3-1), qua đó tạo hợp chất của công thức 6-3. Hợp chất của công thức 6-3 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 6-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 6-5, là hợp chất có cấu trúc oxadiazol.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 6 trên đây là: 11186.

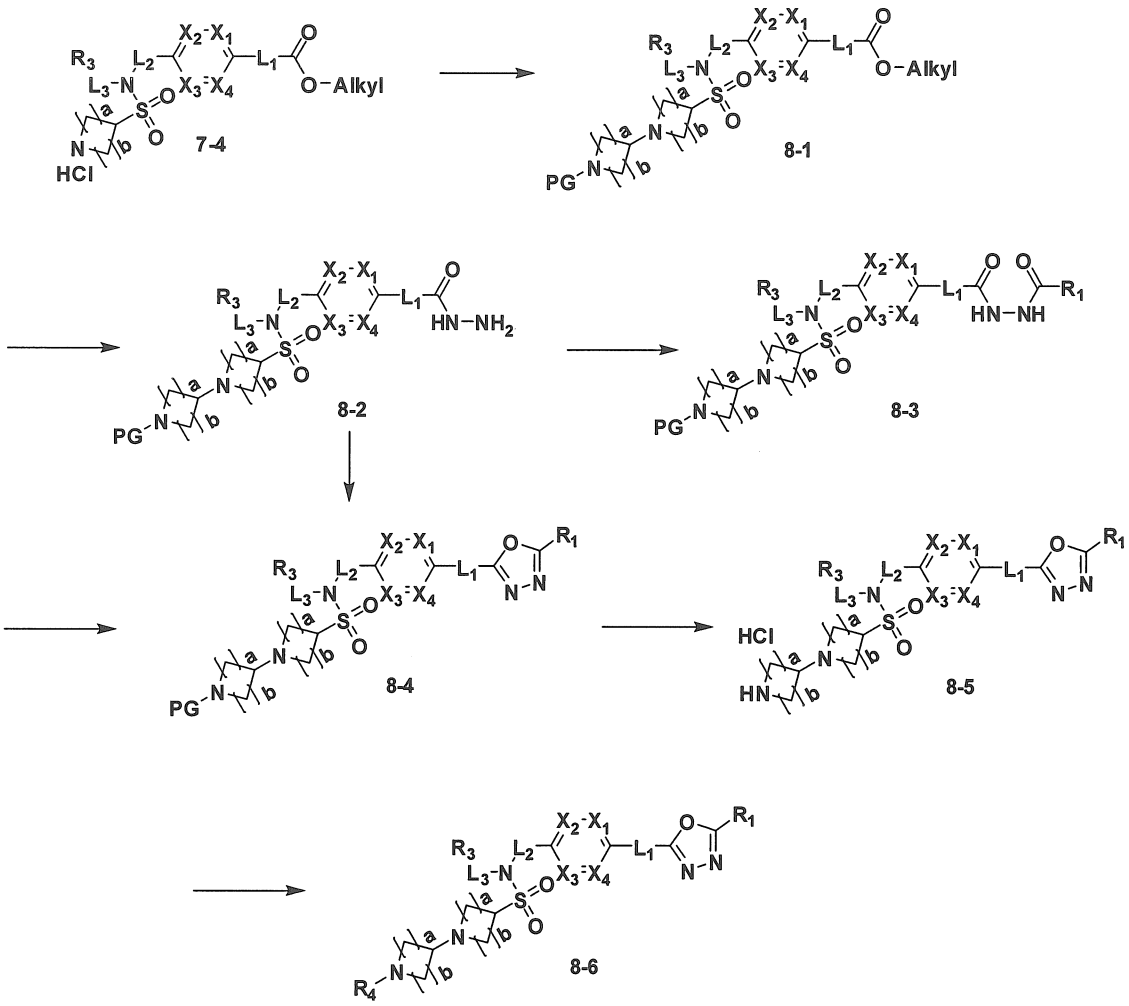
[Sơ đồ phản ứng 7]



Sơ đồ phản ứng 7 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 7-1 được phản ứng với hợp chất amin bất kỳ để thu được hợp chất của công thức 7-2, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-1, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 7-3. Nhóm bảo vệ của hợp chất của công thức 7-3 được loại bỏ, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 7-4. Hợp chất của công thức 7-4 được đưa vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng thế, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 7-5. Hợp chất của công thức 7-5 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 7-6, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 7-7, là hợp chất có cấu trúc oxadiazol.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 7 là: 11367, 11368, 11372, 11373, 11377, 11426, 11501, 11625, 11637, 11638, 11639 và 11794.

[Sơ đồ phản ứng 8]

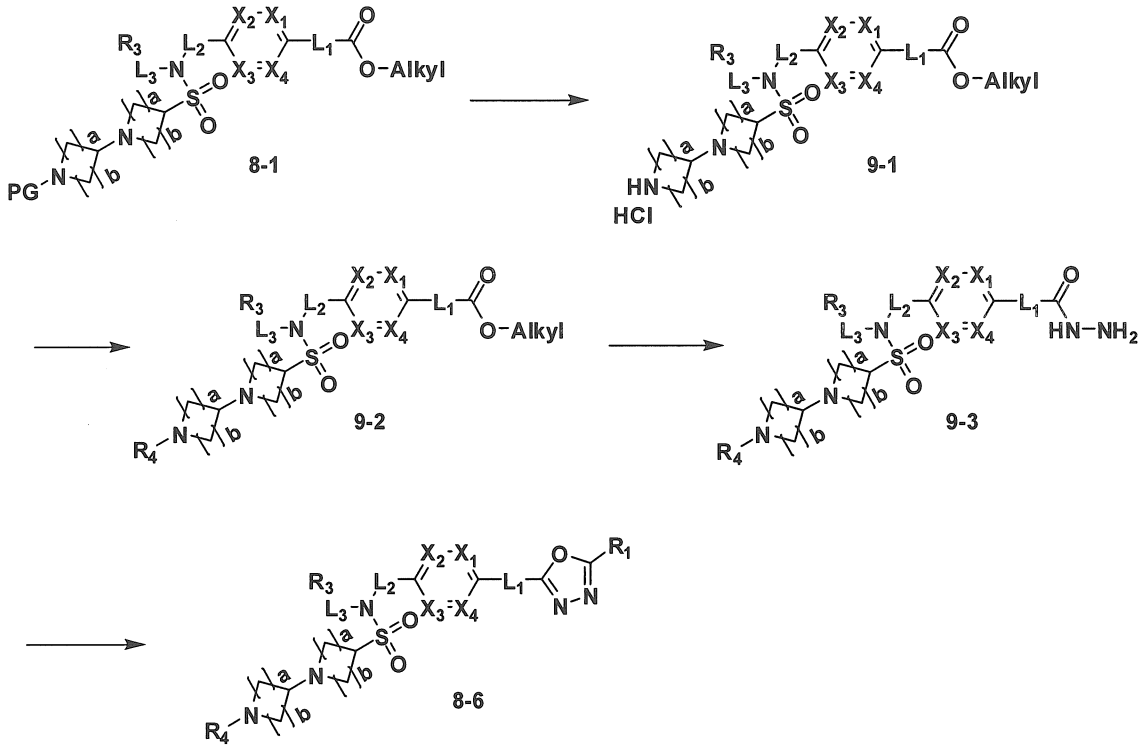


Sơ đồ phản ứng 8 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 7-4 được đưa vào phản ứng amin hóa khử, phản ứng thế hoặc phản ứng gắn amit để thu được hợp chất của công thức 8-1, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hydrazin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 8-2. Tiếp đó, hợp chất của công thức 8-2 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 8-3 hoặc công thức 8-4. Tiếp theo, hợp chất của công thức 8-3 được đưa vào phản ứng đóng vòng bằng cách sử dụng bazơ và nhóm tách tốt (good leaving group), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 8-4. Hợp chất của công thức 8-4 được khử nhóm

bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 8-5, hợp chất này được đưa vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng thế, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 8-6.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 8 là: 11447, 11448, 11451, 11452, 11837, 11838 và 11839.

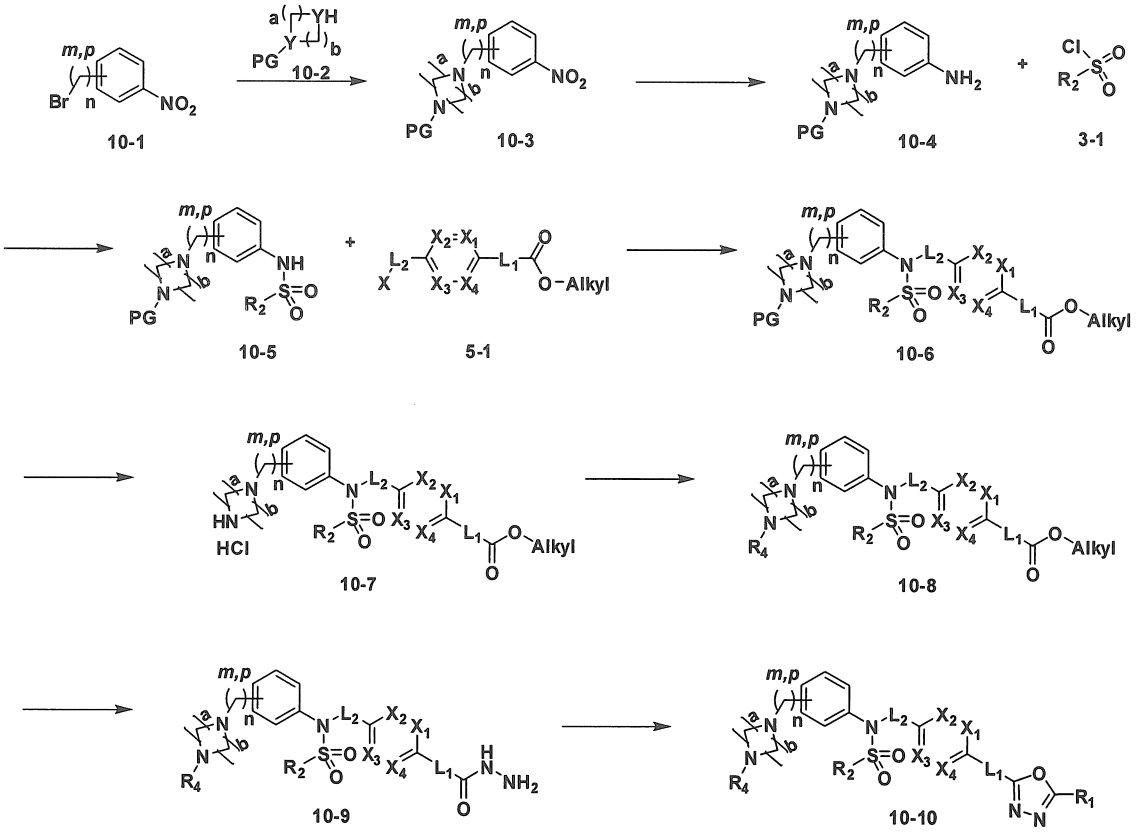
[Sơ đồ phản ứng 9]



Sơ đồ phản ứng 9 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 8-1 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 9-1, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 9-2. Tiếp theo, hợp chất của công thức 9-2 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 9-3, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 8-6.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 9 là: 11502 và 11503.

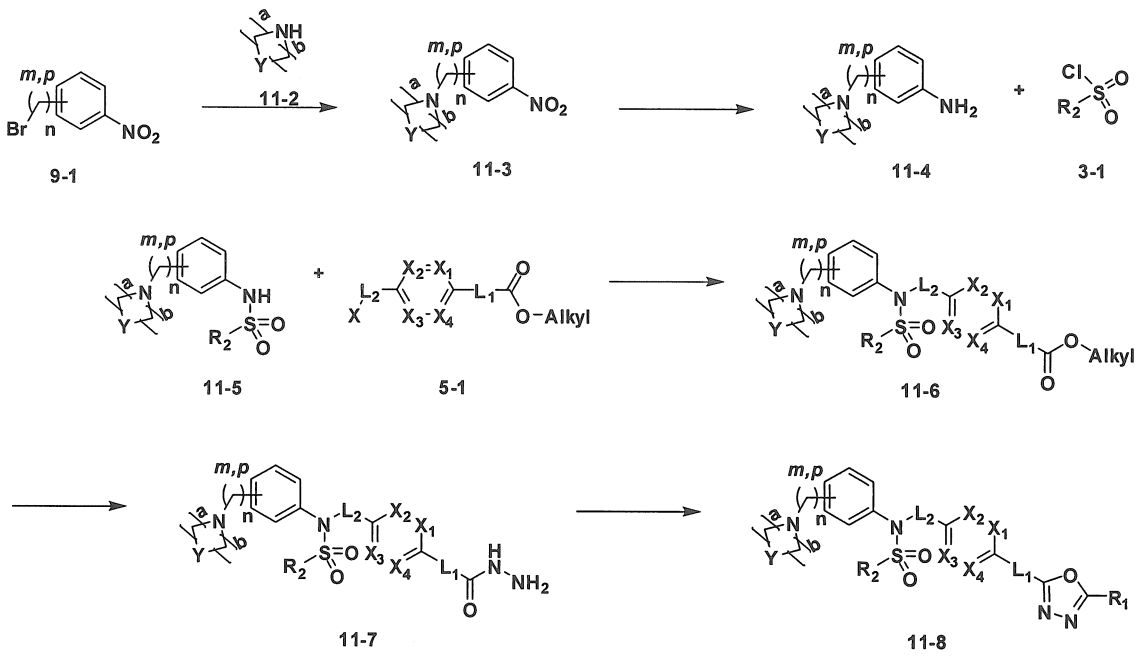
[Sơ đồ phản ứng 10]



Sơ đồ phản ứng 10 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 10-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 10-2 để thu được hợp chất của công thức 10-3, và nhóm nitro của hợp chất của công thức 10-3 được khử bằng kẽm, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 10-4. Tiếp theo, hợp chất của công thức 10-4 được phản ứng với hợp chất sunfonyl clorua bất kỳ (công thức 3-1) để thu được hợp chất của công thức 10-5, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-1, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 10-7. Tiếp theo, hợp chất của công thức 10-7 được khử nhóm bảo vệ và được đưa vào phản ứng amin hóa khử, phản ứng thế hoặc phản ứng gắn amit để thu được hợp chất của công thức 10-8, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 10-9. Tiếp theo, hợp chất của công thức 10-9 được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 10-10.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 10 là: 11386, 11387, 11388, 11402, 11403, 11404, 11405 và 11406.

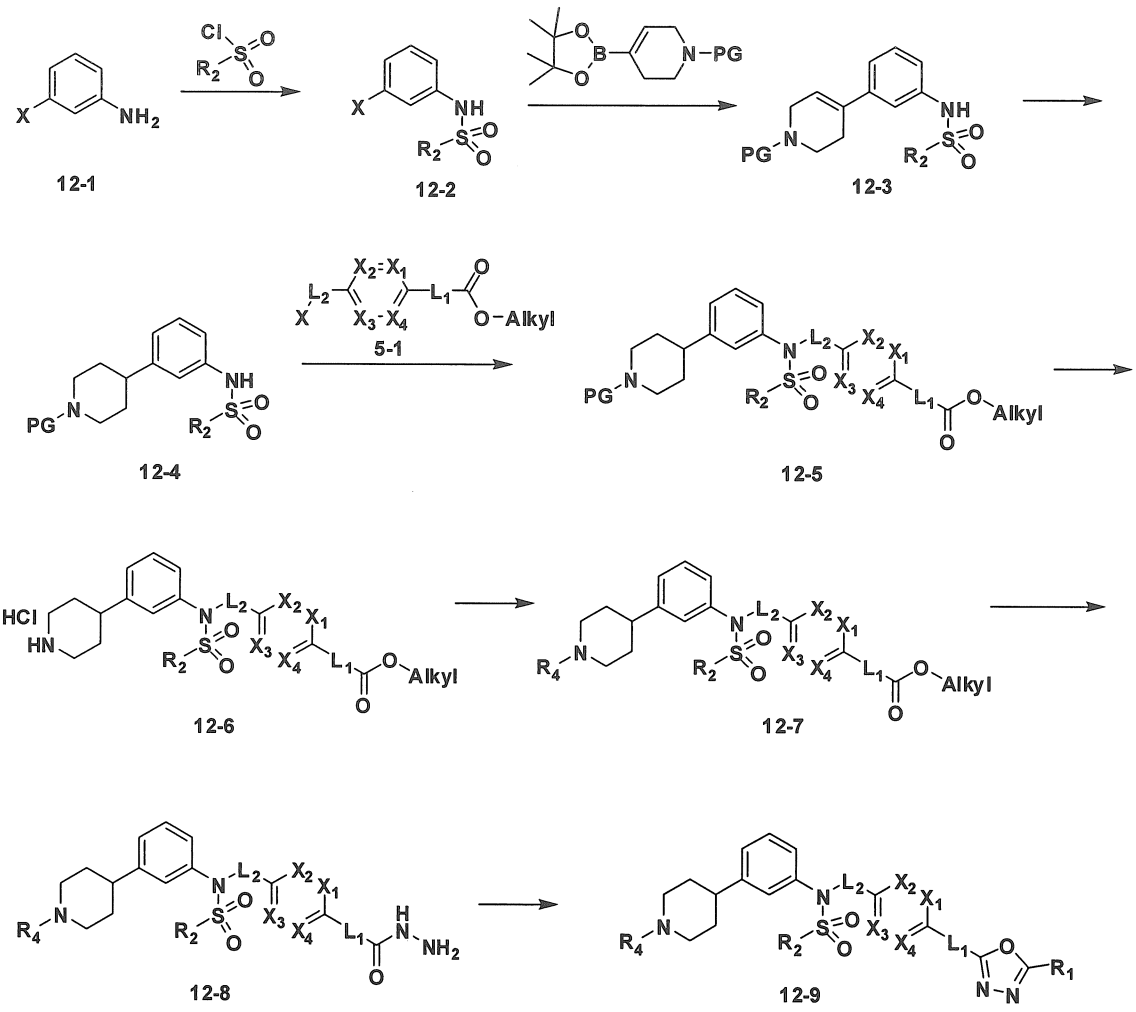
[Sơ đồ phản ứng 11]



Sơ đồ phản ứng 11 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 9-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 11-2 để thu được hợp chất của công thức 11-3, và nhóm nitro của hợp chất của công thức 11-3 được khử bằng kẽm để thu được hợp chất của công thức 11-4. Tiếp theo, hợp chất của công thức 11-4 được phản ứng với hợp chất sunfonyl clorua bất kỳ (công thức 3-1) để thu được hợp chất của công thức 11-5, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-1, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 11-6. Hợp chất của công thức 11-6 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 11-7, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc axit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 11-8.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 11 là: 11392.

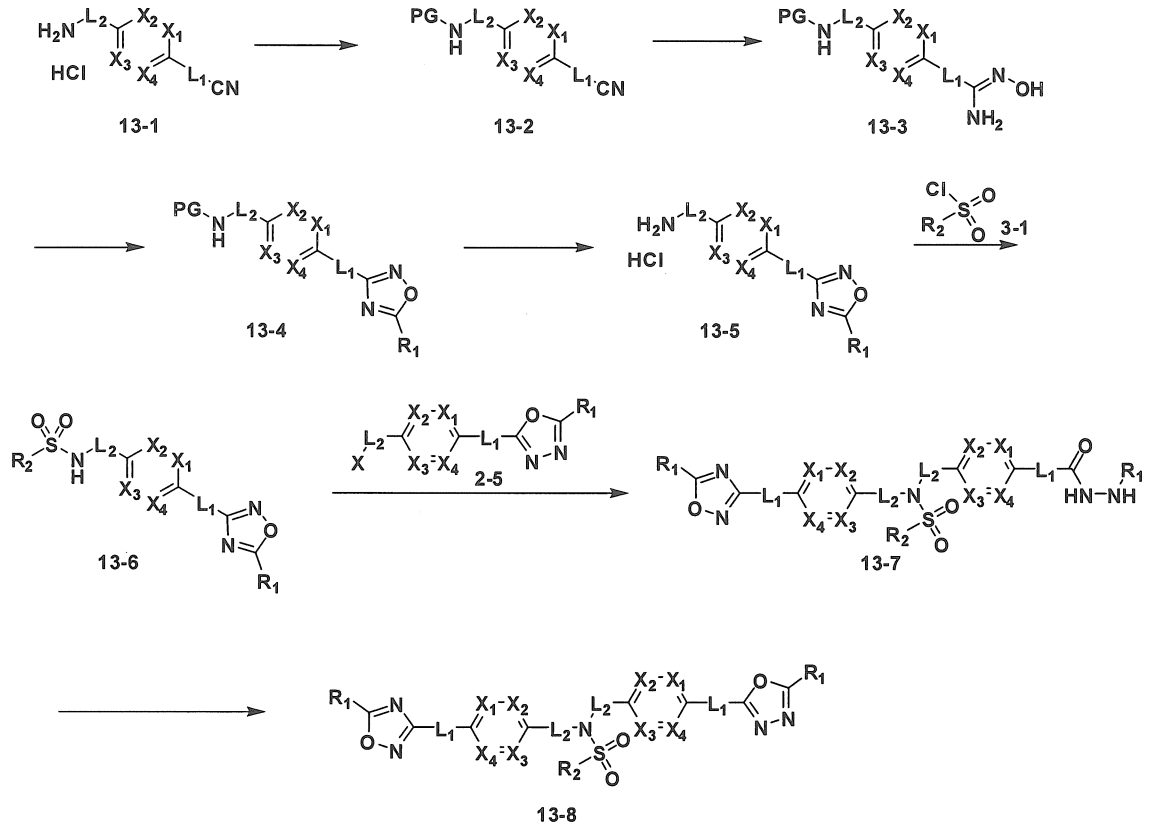
[Sơ đồ phản ứng 12]



Sơ đồ phản ứng 12 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 12-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất sunfonyl clorua bất kỳ (công thức 3-1) để thu được hợp chất của công thức 12-2, hợp chất này được đưa vào phản ứng gắn Suzuki với boron este, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 12-3. Hợp chất của công thức 12-3 được đưa vào phản ứng khử với sự có mặt của paladi và hydro để thu được hợp chất của công thức 12-4, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-1, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 12-5. Hợp chất của công thức 12-5 được khử nhóm bảo vệ, và tiếp đó được đưa vào phản ứng amin hóa khử với amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 12-7. Tiếp theo, hợp chất của công thức 12-7 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 12-8, hợp chấy này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 12-9.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 12 là: 11427.

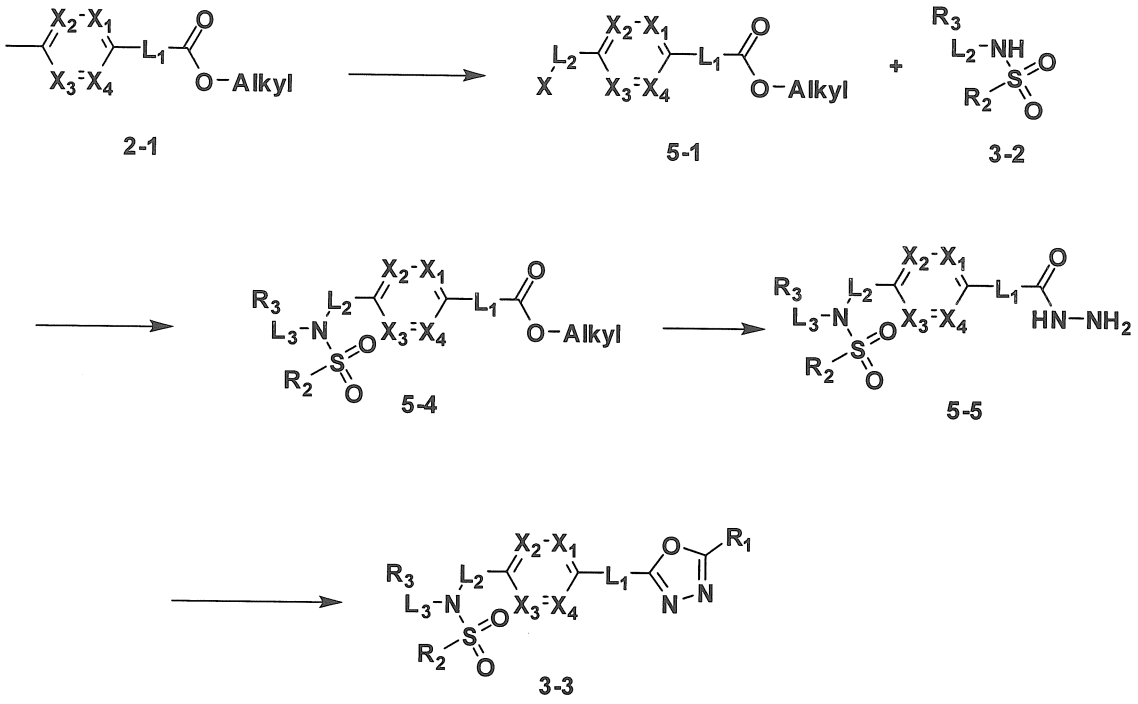
[Sơ đồ phản ứng 13]



Sơ đồ phản ứng 13 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, nhóm bảo vệ được đưa vào hợp chất của công thức 13-1 để thu được hợp chất của công thức 13-2, và nhóm benzonitril của hợp chất của công thức 13-2 được thế bởi hydroxybenzimit với sự có mặt của hydroxylamin và bazơ để thu được hợp chất của công thức 13-3. Tiếp đó, hợp chất của công thức 13-3 được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 13-4. Tiếp theo, hợp chất của công thức 13-4 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 13-5, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế với hợp chất sunfonyl clorua bất kỳ (công thức 3-1), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 13-6. Hợp chất của công thức 13-6 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 2-5 dưới điều kiện bazơ để thu được hợp chất của công thức 13-7. Khi vòng oxadiazol được mở, hợp chất của công thức 13-7 được đưa vào phản ứng đóng vòng sử dụng nhóm tách tốt dưới điều kiện bazơ, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 13-8.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 13 là: 11389.

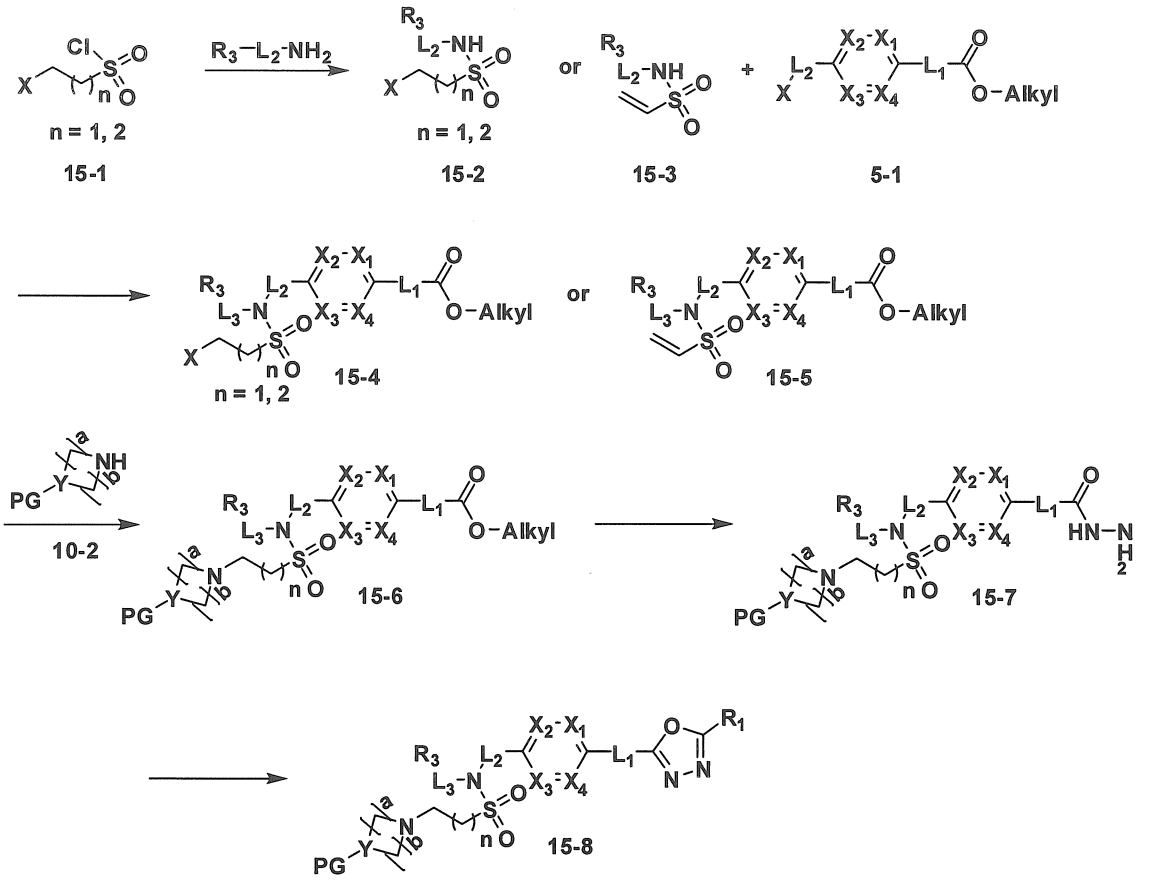
[Sơ đồ phản ứng 14]



Sơ đồ phản ứng 14 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, nhóm metyl của hợp chất của công thức 2-1 được halogen hóa để thu được hợp chất của công thức 5-1, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế với hợp chất sulfonamit bất kỳ (công thức 3-2), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 5-4. Tiếp theo, hợp chất của công thức 5-4 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 5-5, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc axit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 3-3.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 14 là: 11518, 11564, 11565, 11566, 11567, 11573, 11605 và 11606.

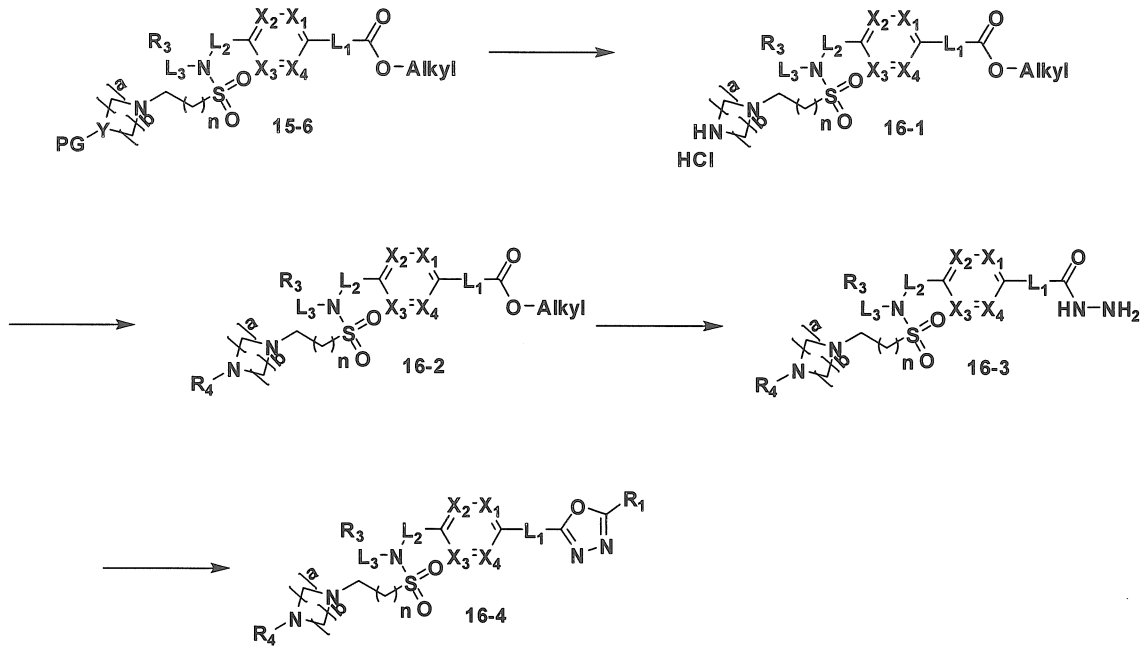
[Sơ đồ phản ứng 15]



Sơ đồ phản ứng 15 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 15-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin bất kỳ để thu được hợp chất của công thức 15-2 hoặc công thức 15-3, which được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-1, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 15-4 hoặc 15-5. Hợp chất tạo ra được phản ứng với nhóm amin (công thức 10-2) để thu được hợp chất của công thức 15-6, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hydrazin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 15-7. Tiếp theo, hợp chất tạo ra được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 15-8.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 15 là: 11514, 11588, 11589, 11629, 11630, 11631. 11632, 11645, 11647, 11655, 11657, 11658, 11663, 11675, 11676, 11677, 11678, 11679, 11685, 11700, 11705, 11706, 11707, 11708, 11709, 11710, 11711, 11717, 11718, 11719, 11721, 11722, 11723, 11724 và 11786.

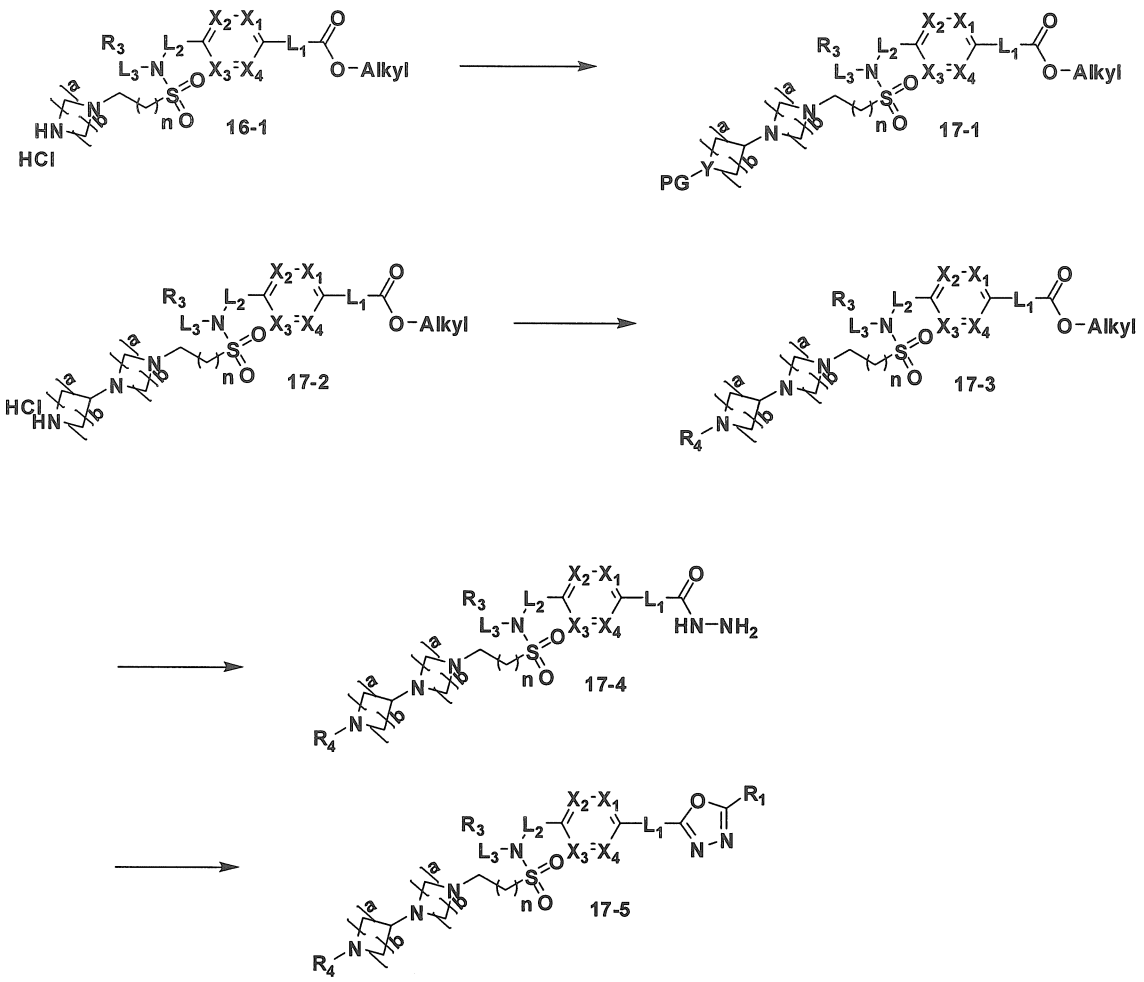
[Sơ đồ phản ứng 16]



Sơ đồ phản ứng 16 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 15-6 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 16-1, hợp chất này được đưa vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng thế, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 16-2. Tiếp theo, hợp chất tạo ra được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 16-3, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 16-4.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 16 là: 11552, 11553, 11554, 11583, 11648 và 11656.

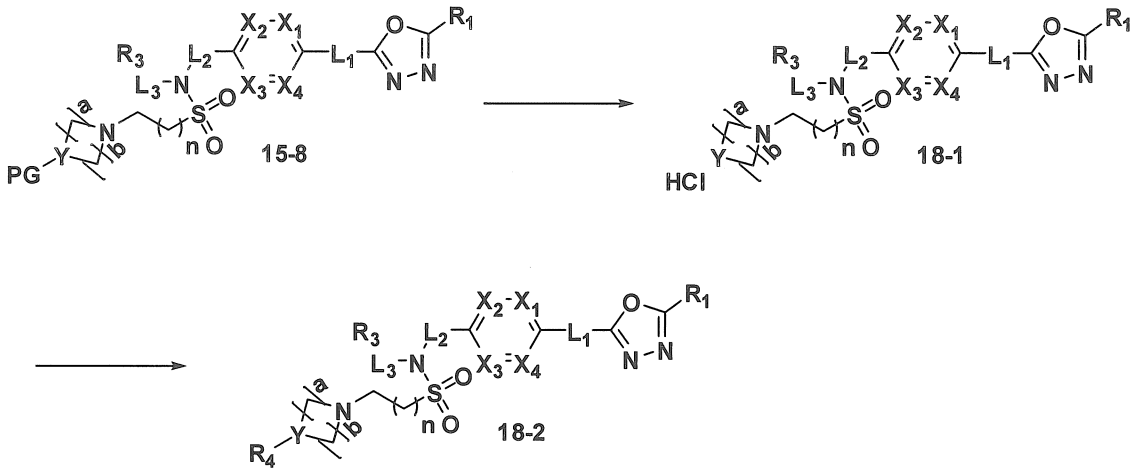
[Sơ đồ phản ứng 17]



Sơ đồ phản ứng 17 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 16-1 được đưa vào phản ứng amin hóa khử với hợp chất keton để thu được hợp chất của công thức 17-1 mà sau đó được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 17-2. Tiếp đó, hợp chất tạo ra được đưa vào phản ứng thế để thu được hợp chất của công thức 17-3. Hợp chất của công thức 17-3 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 17-4, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 17-5.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 17 là: 11582.

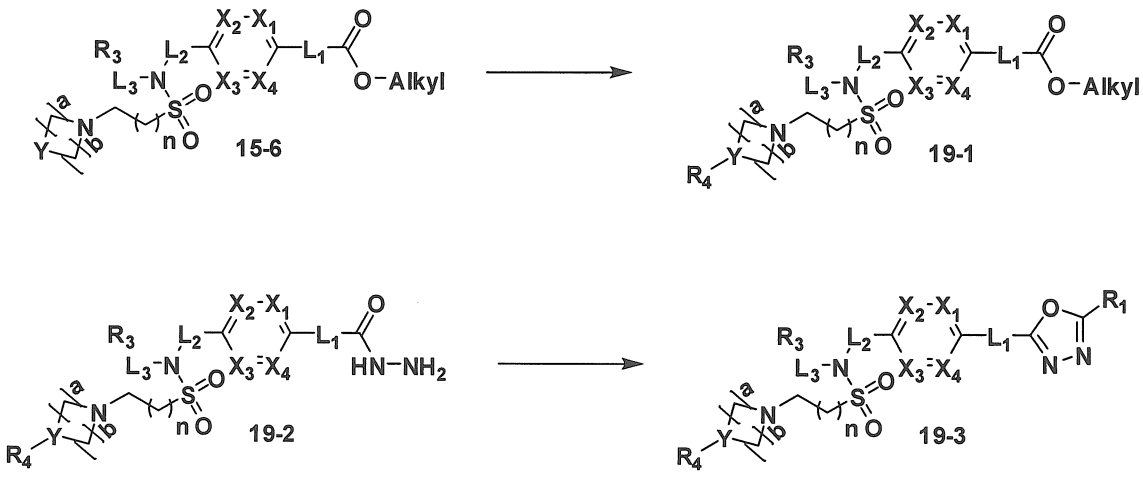
[Sơ đồ phản ứng 18]



Sơ đồ phản ứng 18 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 15-8 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 18-1, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế, qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 18-2.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 18 là: 11633 và 11634.

[Sơ đồ phản ứng 19]

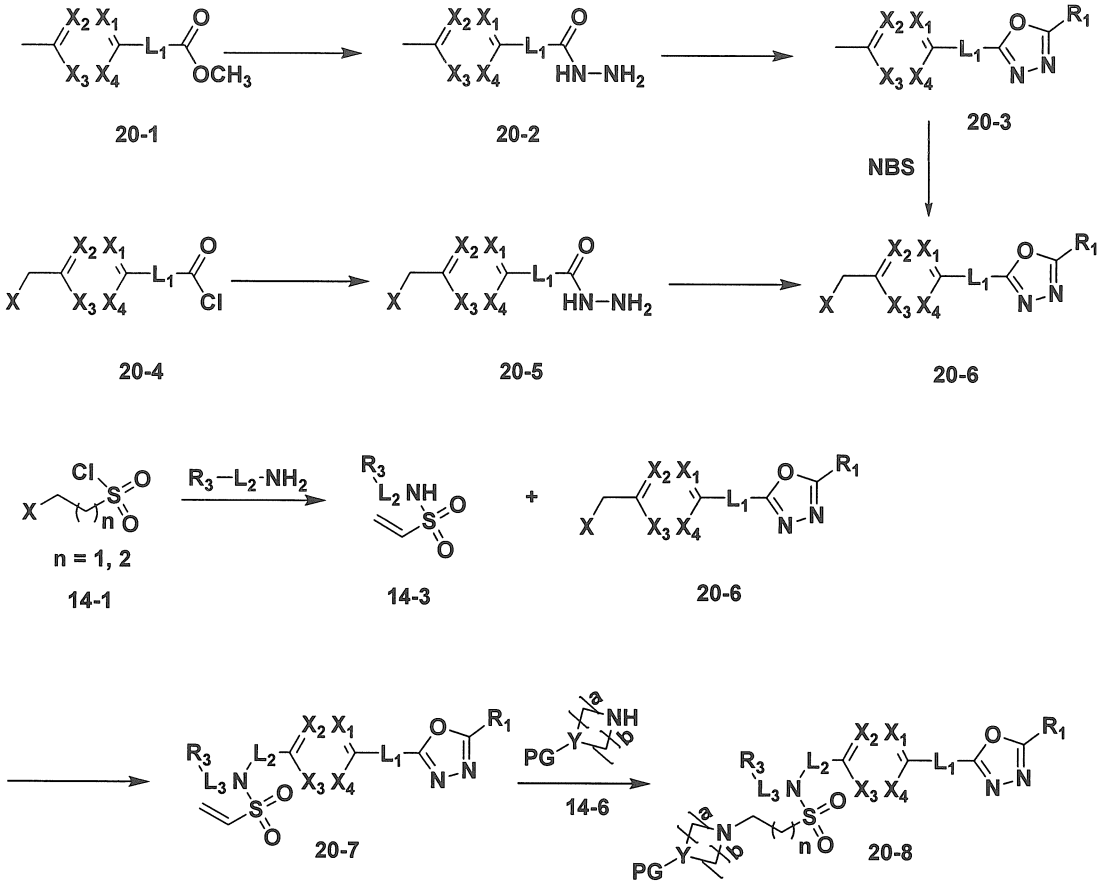


Sơ đồ phản ứng 19 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 15-6 được đưa vào phản ứng amin hóa khử với andehit để thu được hợp chất của công thức 19-1. Hợp chất tạo ra của công thức 19-1 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 19-2, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng

với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 19-3.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 19 là: 11646 và 11665.

[Sơ đồ phản ứng 20]

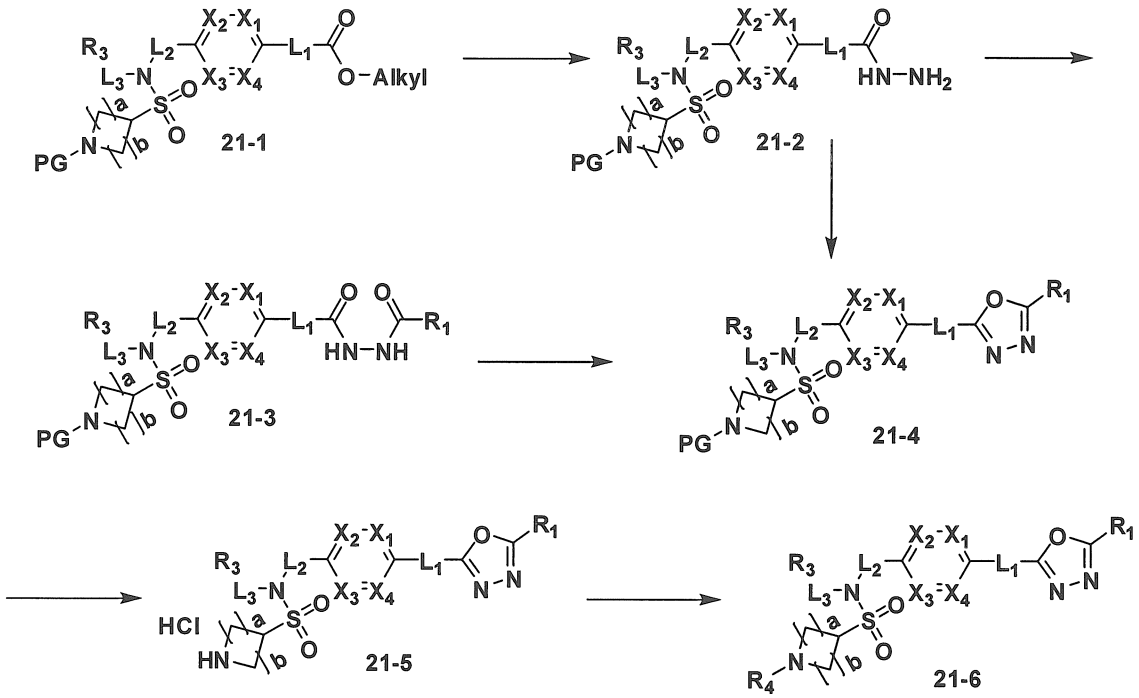


Sơ đồ phản ứng 20 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 20-1 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 20-5, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng để thu được hợp chất của công thức 20-3. Hợp chất tạo ra của công thức 20-3 được brom hóa để thu được hợp chất của công thức 20-6. Ngoài ra, axyl clorua của công thức 20-4 được sử dụng để thu được hợp chất của công thức 20-6. Trong khi đó, hợp chất của công thức 14-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin bất kỳ để thu được hợp chất của công thức 14-3, hợp chất này được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 20-6 để thu được hợp chất

của công thức 20-7. Tiếp đó, hợp chất tạo ra được phản ứng với nhóm amin (công thức 14-6), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 20-8.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 20 là: 11737, 11738, 11751, 11752, 11753, 11754, 11755, 11756, 11757, 11758, 11759, 11760, 11761, 11762, 11763, 11764, 11765, 11766, 11767, 11768, 11769, 11770, 11771, 11772, 11773, 11795, 11796, 11797, 11798, 11799, 11800, 11801, 11802, 11803, 11804, 11805, 11806, 11807, 11808, 11809, 11810, 11811, 11812, 11813, 11814, 11815, 11816, 11817, 11818, 11819, 11820, 11821, 11822, 11842, 11843, 11844, 11845, 11847, 11848 và 11849.

[Sơ đồ phản ứng 21]

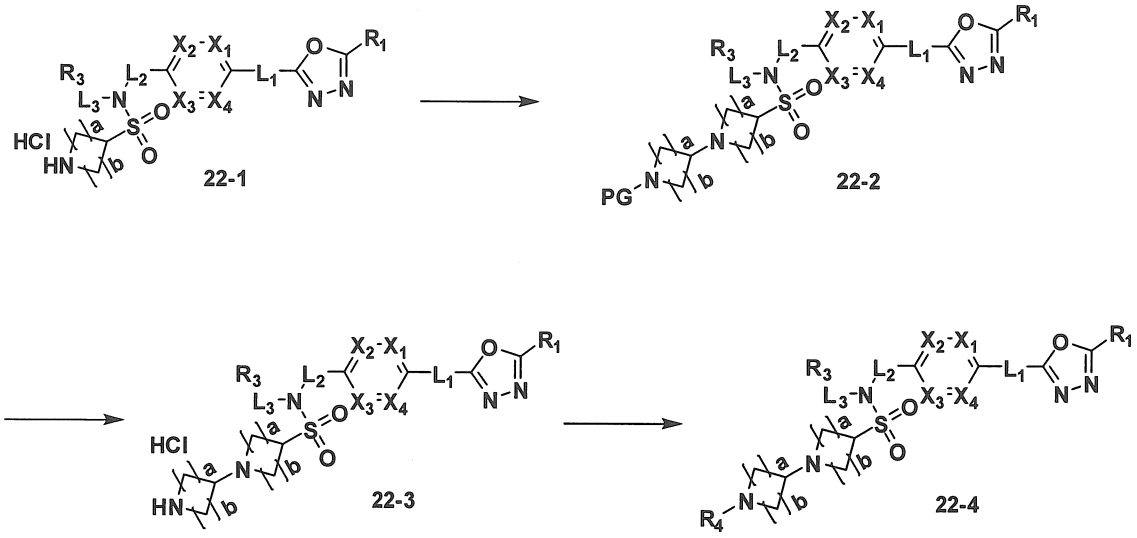


Sơ đồ phản ứng 21 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 21-1 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 21-2, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 21-4. Hợp chất tạo ra của công thức 21-4 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 21-5, hợp chất này được đưa

vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng thế, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 21-6.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 21 là: 11680, 11681, 11682, 11683, 11684, 11686, 11687, 11688, 11689, 11690, 11691, 11692, 11693, 11694, 11695, 11696, 11697, 11698, 11699, 11725, 11726, 11727, 11728, 11790, 11791, 11792 và 11793.

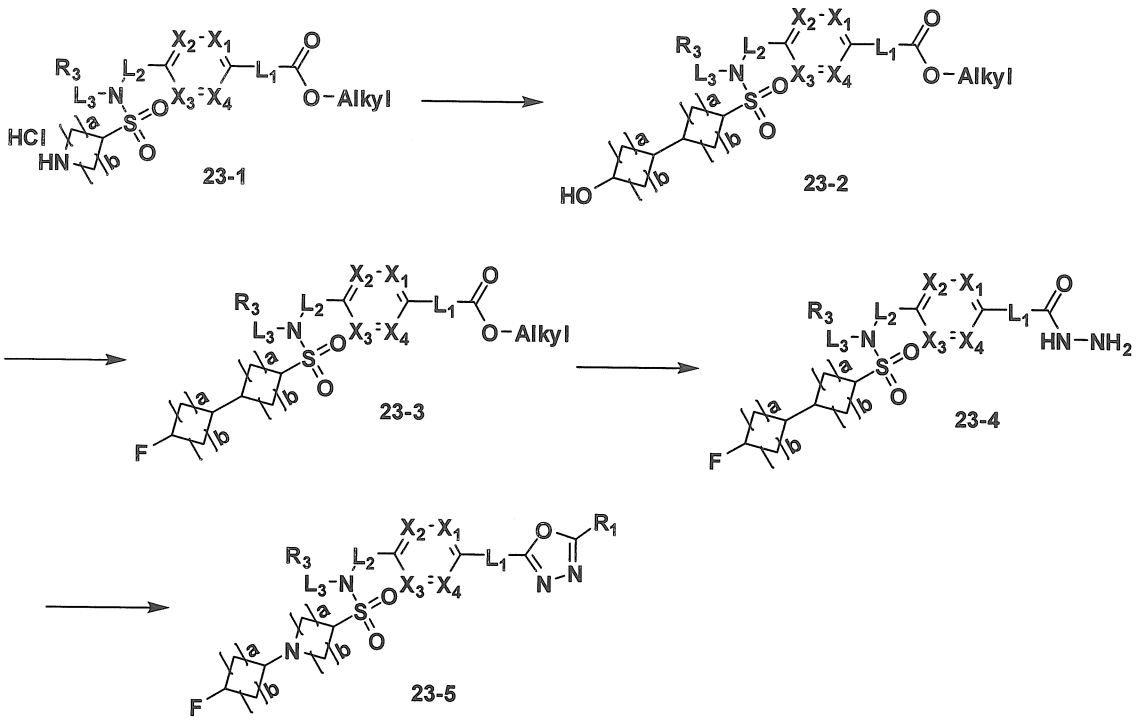
[Sơ đồ phản ứng 22]



Sơ đồ phản ứng 22 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 22-1 được đưa vào phản ứng amin hóa khử để thu được hợp chất của công thức 22-2 mà tiếp đó được khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 22-3. Hợp chất tạo ra của công thức 22-3 được đưa vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng thế, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 22-4.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 22 là: 11777, 11778, 11779, 11780, 11781, 11782, 11783, 11784, 11785 và 11836.

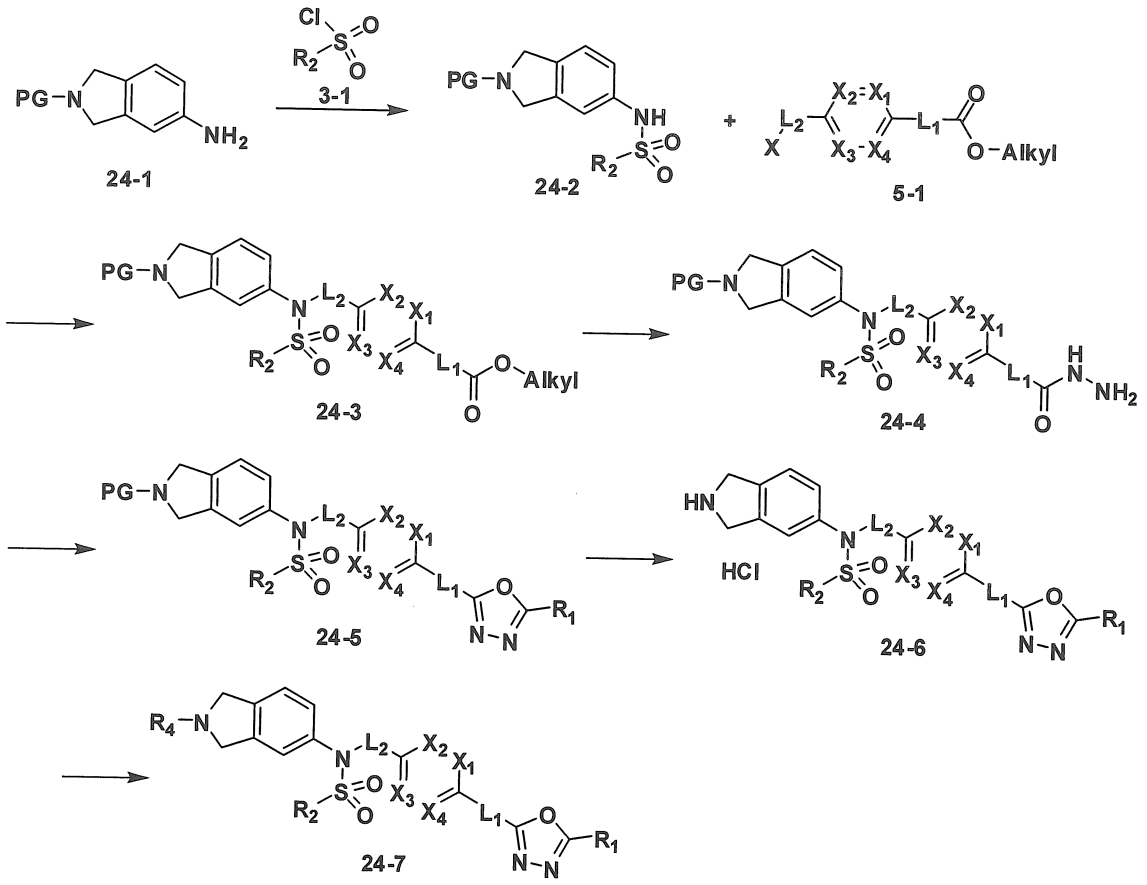
[Sơ đồ phản ứng 23]



Sơ đồ phản ứng 23 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 23-1 được đưa vào phản ứng amin hóa khử để thu được hợp chất của công thức 23-2, và nhóm hydroxyl của hợp chất của công thức 23-1 được thế bởi florua để thu được hợp chất của công thức 23-3. Hợp chất tạo ra của công thức 23-3 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 23-4, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 23-5.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 23 là: 11840 và 11841.

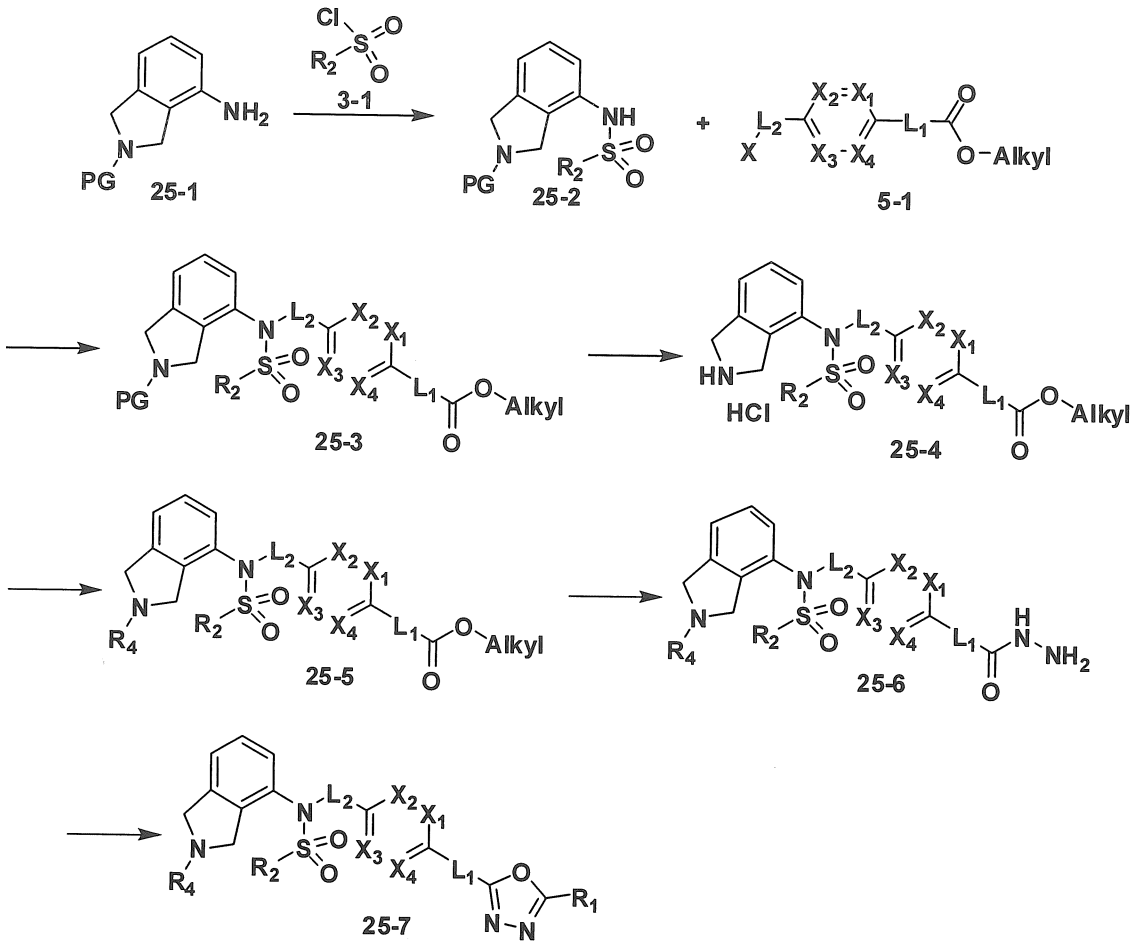
[Sơ đồ phản ứng 24]



Sơ đồ phản ứng 24 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 24-1 lần lượt được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 3-1 và phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-1 để thu được hợp chất của công thức 24-3, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 24-4. Tiếp đó, hợp chất tạo ra của công thức 24-4 được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 24-5, hợp chất này sau đó được khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 24-6. Tiếp đó, hợp chất tạo ra của công thức 24-6 được đưa vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng thế, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 24-7.

Các hợp chất được rạo ra theo sơ đồ phản ứng 24 là: 11729, 11730, 11731, 11732, 11733, 11734, 11735 và 11736.

[Sơ đồ phản ứng 25]



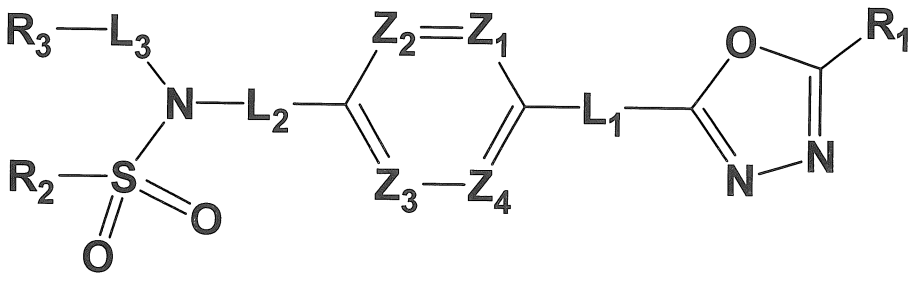
Sơ đồ phản ứng 25 trên đây trình bày phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có cấu trúc sulfonamit. Như được minh họa trên đây, hợp chất của công thức 25-1 lần lượt được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 3-1 và phản ứng thế với hợp chất của công thức 5-1 để thu được hợp chất của công thức 25-3. Hợp chất của công thức 25-4 được đưa vào phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng thế để thu được hợp chất của công thức 25-5. Tiếp đó, hợp chất của công thức 25-5 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 25-6, hợp chất này được đưa vào phản ứng đóng vòng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 25-7.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 25 là: 11712.

Dược phẩm chứa hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit, cách sử dụng chúng và phương pháp điều trị bệnh

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6, dược 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 dược 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, uung 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 kệm); 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 Hungtington, 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 deaxetylaza.

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

Để sử dụng, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm ít nhất một chất mang dược dụng ngoài hợp chất của công thức I, đồng phân của chúng hoặc muối dược dụng của chúng. Chất mang dược 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 sử dụng 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 dược 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 dược dụng của chúng, dược 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.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deaxetylaza, phương pháp bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

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 deaxetylaza 6.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế có chọn lọc HDAC6, phương pháp bao gồm việc sử dụng hợp chất của công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng cho người và động vật có vú.

Phương pháp 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 bằng cách 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 duungj hiệp đồng cùng với hợp chất của công thức một hoặc tác dụng phụ trợ.

Sáng chế cũng nhằm mục đích đề xuất cách sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, 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 dược 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 dược 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.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn cùng với các ví dụ, các ví dụ sản xuất và ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

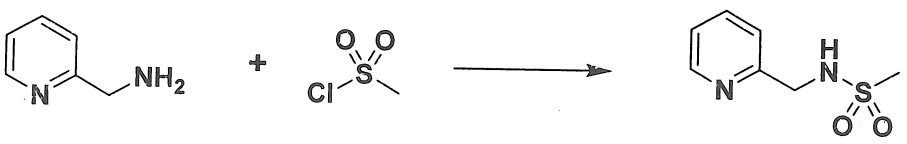
Ví dụ thực hiện sáng chế

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

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

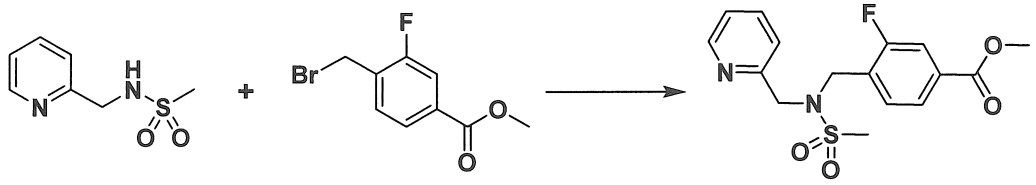
Ví dụ 1: Hợp chất 11044, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit



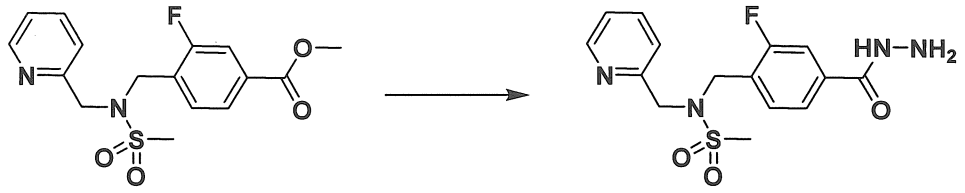
Dung dịch của pyridin-2-ylmetanamin (1,000 g, 9,247 mmol), pyridin (0,821 ml, 10,172 mmol) và metansunfonyl clorua (0,865 ml, 11,097 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu (1,050 g, 61,0%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit (0,300 g, 1,611 mmol), NaH (60,00%, 0,077 g, 1,933 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,438 g, 1,772 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 51,1%).

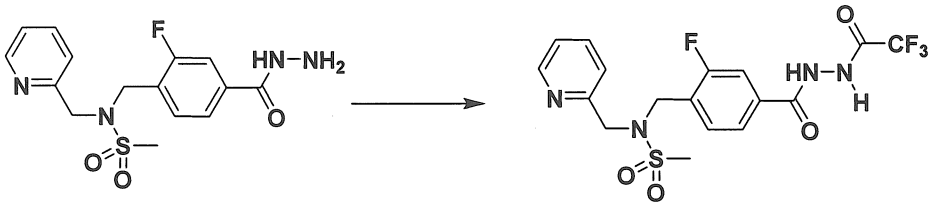
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,400 g, 1,135 mmol) và hydrazin hydrat (0,568 g, 11,351 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới

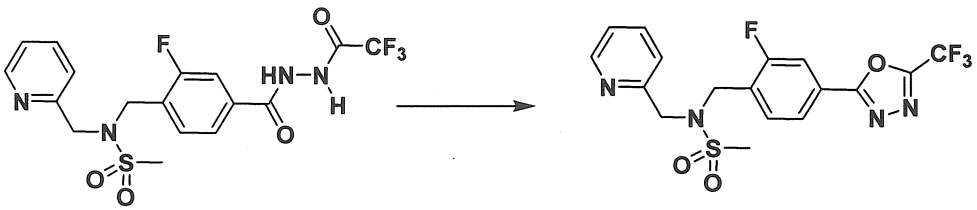
bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit, 0,370 g, 92,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit (0,370 g, 1,050 mmol), anhydrit trifloaxetic (TFAA, 0,131 ml, 0,945 mmol) và trietylamin (TEA, 0,220 ml, 1,575 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,350 g, 74,3%).

Bước 5: Hợp chất 11044



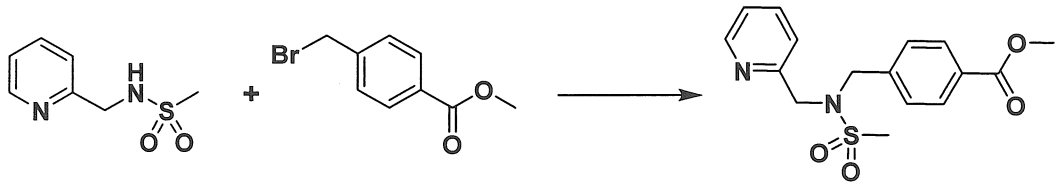
Dung dịch của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit (0,350 g, 0,781 mmol) và chất phản ứng

Burgess (1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat, 0,279 g, 1,171 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 150°C trong 30 phút, và được làm mát về 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 = 0-30%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,095 g, 28,3%).

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (**^1H NMR**) [400 MHz, $CDCl_3$ ($CDCl_3$: etyl cloroaxetat)] δ 8,62 – 8,55 (m, 1 H), 7,90 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,81 – 7,72 (m, 2 H), 7,72 – 7,66 (m, 1 H), 7,34 – 7,21 (m, 3 H), 4,65 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H); Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [**LRMS** (ES)] m/z 431,1 (M^++1).

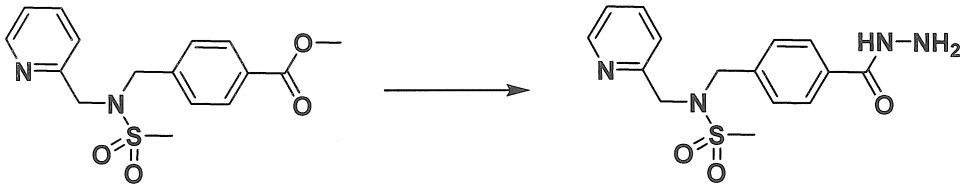
Ví dụ 2: Hợp chất 11045, N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



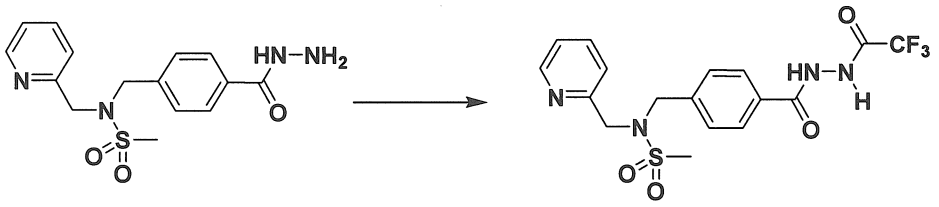
Dung dịch của N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit (0,300 g, 1,611 mmol), NaH (60,00%, 0,077 g, 1,933 mmol) và metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,406 g, 1,772 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được 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 metyl 4-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,270 g, 50,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit



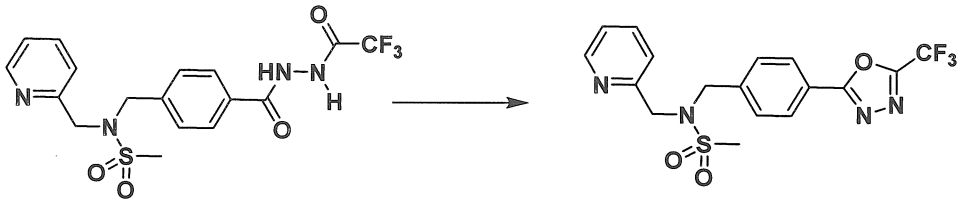
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,420 g, 1,256 mmol) và hydrazin hydrat (0,629 g, 12,560 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit, 0,330 g, 78,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit (0,332 g, 0,993 mmol), TFAA (0,124 ml, 0,894 mmol) và TEA (0,208 ml, 1,489 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-40%) để thu được N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,330 g, 77,2%).

Bước 4: Hợp chất 11045

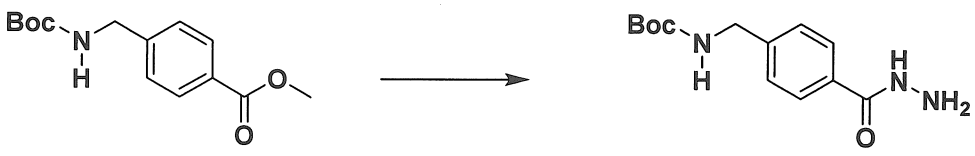


Hỗn hợp của N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,330 g, 0,767 mmol) và chất phản ứng Burgess (0,274 g, 1,150 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết 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 = 0-30%) để thu được N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 31,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 – 8,56 (m, 1 H), 8,10 – 8,03 (m, 2 H), 7,76 – 7,67 (m, 1 H), 7,60 – 7,53 (m, 2 H), 7,34 – 7,25 (m, 2 H), 4,58 (s, 4H), 3,04 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 413,1 (M^++1).

Ví dụ 3: Hợp chất 11078, 4-methoxy-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)benzensulfonamit

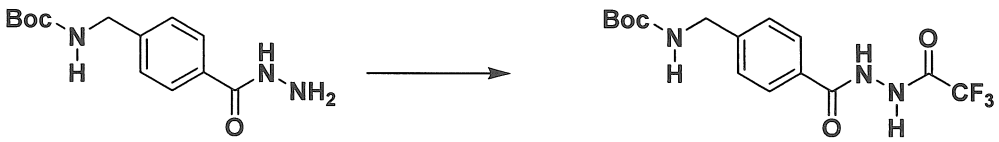
Bước 1: tert-butyl (4-(hydrazincacbonyl)benzyl)cacbamat:



Hỗn hợp của metyl 4-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)benzoat (10,000 g, 37,692 mmol) và hydrazin monohydrat (9,661 g, 301,534 mmol) trong etanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 20 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp

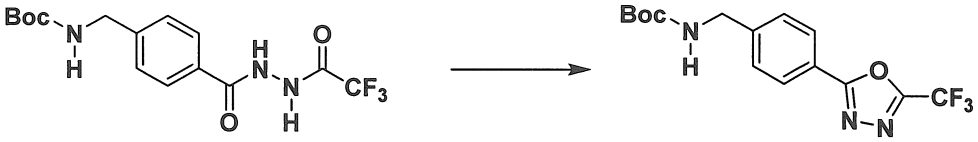
suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl (4-(hydrazincacbonyl)benzyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (9,800 g, 98,0%).

Bước 2: tert-butyl (4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamat



TEA (3,396 ml, 24,500 mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl (4-(hydrazincacbonyl)benzyl)cacbamat (5,000 g, 18,846 mmol) trong diclorometan (20 ml) at 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với TFAA (2,760 ml, 20,730 mmol), và được khuấy bổ sung trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. 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 (tert-butyl (4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamat, 6,000 g, 88,1%, chất rắn màu trắng).

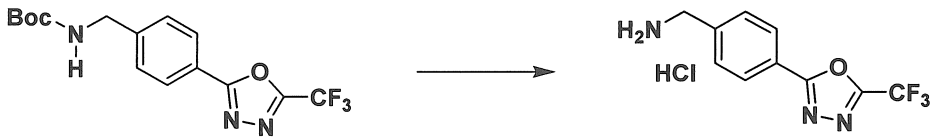
Bước 3: tert-butyl (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamat



Hỗn hợp của tert-butyl 4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazincacbonyl)benzylcacbamat (6,990 g, 19,346 mmol) và chất phản ứng Burgess (7,438 g, 29,019 mmol) trong tetrahydrofuran (25 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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

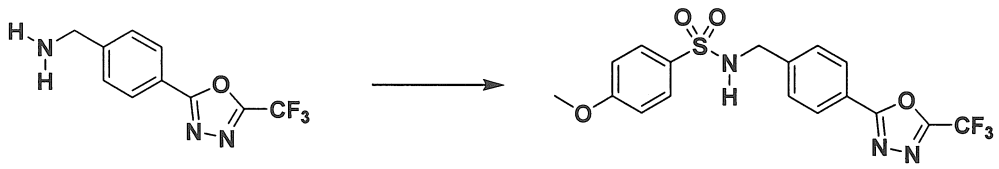
không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được tert-butyl 4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzylcacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (4,500 g, 67,8%).

Bước 4: (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)metanamin hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamat (3,760 g, 10,953 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn với HCl (dung dịch 4,00 M, 3,012 ml, 12,048 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)metanamin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (2,800 g, 91,4%).

Bước 5: Hợp chất 11078:

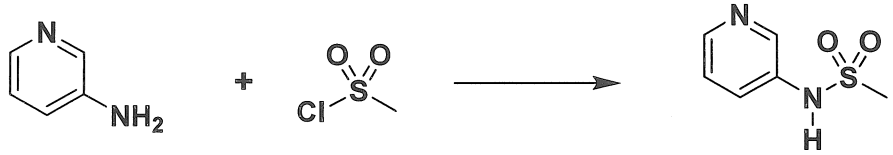


Dung dịch của (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)metanamin hydroclorua (0,050 g, 0,179 mmol), 4-methoxybenzen-1-sunfonyl clorua (0,041 g, 0,197 mmol) và pyridin (0,017 g, 0,215 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 4-methoxy-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)benzensulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 87,9%).

^{1}H NMR [(400 MHz, DMSO-d_6 (DMSO: dimetyl sunfoxit)] δ 8,20 (s, 1 H), 8,06 – 8,01 (m, 2 H), 7,81 – 7,72 (m, 2 H), 7,58 – 7,53 (m, 2 H), 7,17 – 7,09 (m, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,86 (d, 3 H, J = 0,9 Hz); **LRMS** (ES) m/z 414,0 (M^++1).

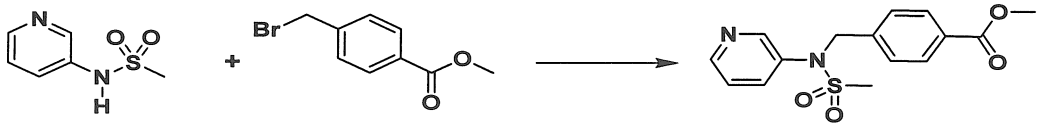
Ví dụ 4: Hợp chất 11088, N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



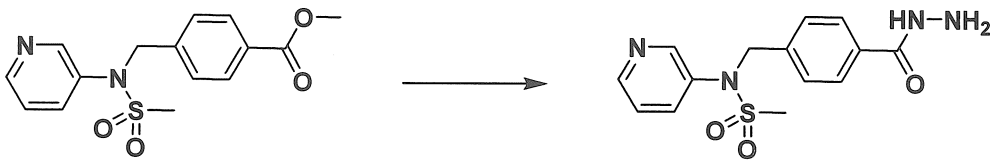
Dung dịch của pyridin-3-amin (3,000 g, 31,874 mmol), pyridin (2,830 ml, 35,062 mmol) và metansunfonyl clorua (4,381 g, 38,249 mmol) trong diclorometan (80 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (3,200 g, 58,3%).

Bước 2: metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



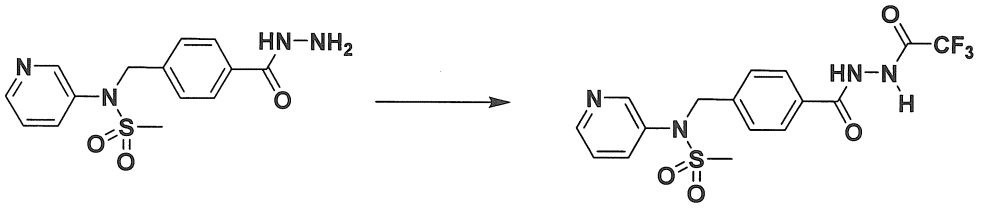
Dung dịch của N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,400 g, 2,323 mmol), NaH (60,00%, 0,111 g, 2,787 mmol) và metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,585 g, 2,555 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết 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 metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,210 g, 28,2%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



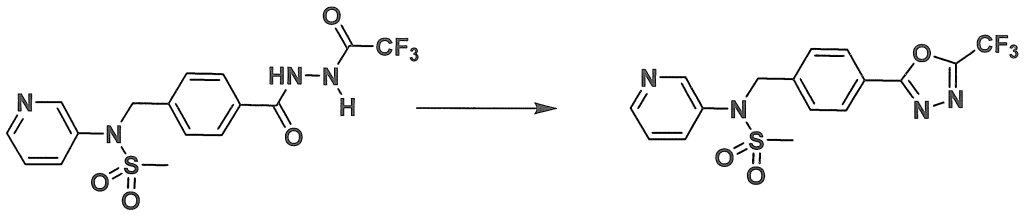
Dung dịch của metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,210 g, 0,656 mmol) và hydrazin hydrat (0,328 g, 6,555 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 120°C trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn 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-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,150 g, 71,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,150 g, 0,468 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,059 ml, 0,421 mmol) và trietylamin (0,098 ml, 0,702 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-30%) để thu được N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,110 g, 56,4%).

Bước 5: Hợp chất 11088

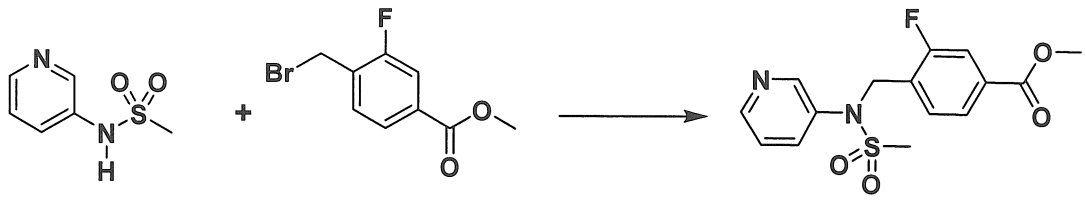


Hỗn hợp của N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,110 g, 0,264 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,094 g, 0,396 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 = 0-30%) để thu được N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,073 g, 69,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,08 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,97 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,55 (d, 3 H, J = 8,1 Hz), 5,15 (s, 2 H), 3,15 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 399,19 (M^+ + 1).

Ví dụ 5: Hợp chất 11089, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit

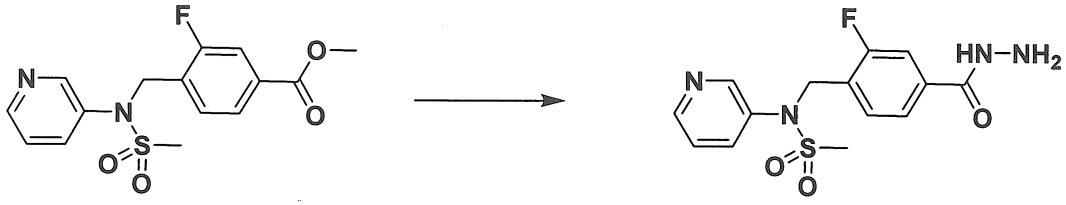
Bước 1: metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,400 g, 2,323 mmol), NaH (60,00%, 0,111 g, 2,787 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,631 g, 2,555 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết

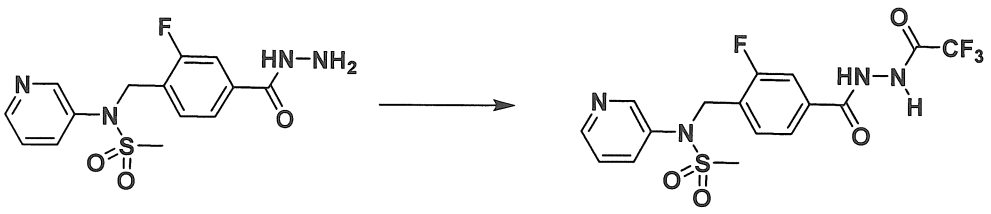
bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 31,8%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,739 mmol) và hydrazin hydrat (0,370 g, 7,389 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,200 g, 80,0%, chất rắn màu vàng).

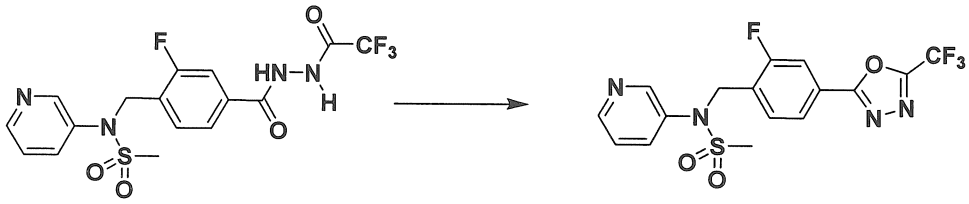
Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,591 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,074 ml, 0,532 mmol) và trietylamin (0,124 ml, 0,887 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy

ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-30%) để thu được N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,130 g, 50,6%).

Bước 4: Hợp chất 11089

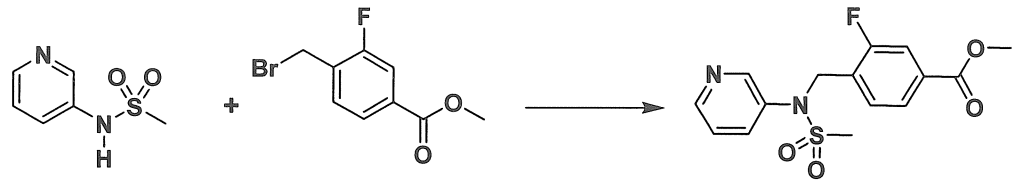


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,130 g, 0,299 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,107 g, 0,449 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 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 = 0-30%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,091 g, 73,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H, J = 4,7 Hz), 7,91 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,81 – 7,73 (m, 2 H), 7,69 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,40 (dd, 1 H, J = 8,3, 4,8 Hz), 5,09 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 416,9 (M^++1).

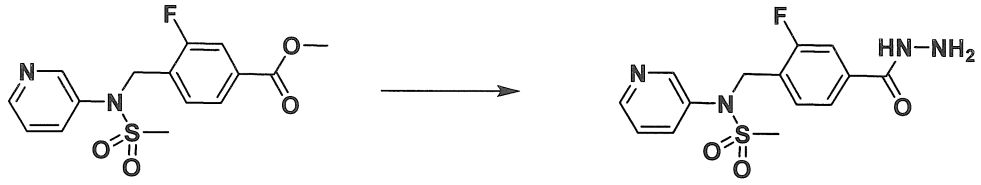
Ví dụ 6: Hợp chất 11120, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



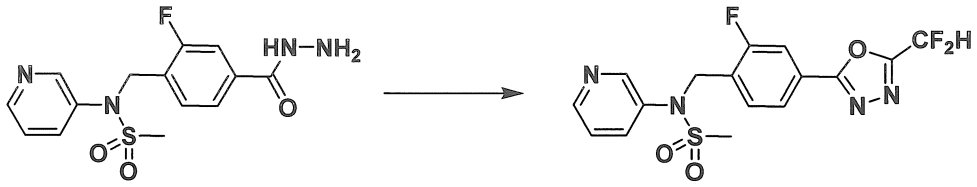
Dung dịch của N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,800 g, 4,646 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,223 g, 5,575 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,263 g, 5,110 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,740 g, 47,1%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,740 g, 2,187 mmol) và hydrazin hydrat (1,095 g, 21,871 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,610 g, 82,4%, chất rắn màu vàng).

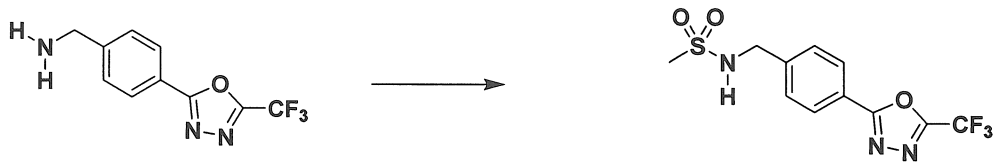
Bước 3: Hợp chất 11120



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,080 g, 0,236 mmol), anhydrit difloaxetic (0,031 ml, 0,284 mmol) và trietylamin (0,066 ml, 0,473 mmol) trong diclorometan (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 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 = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 43,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1 H), 8,65 – 8,59 (m, 1 H), 8,02 – 7,95 (m, 1 H), 7,92 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,67 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,59 (dd, 1 H, J = 8,4, 5,1 Hz), 7,06 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,4H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,13 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 399,1 (M^++1).

Ví dụ 7: Hợp chất 11121, N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit



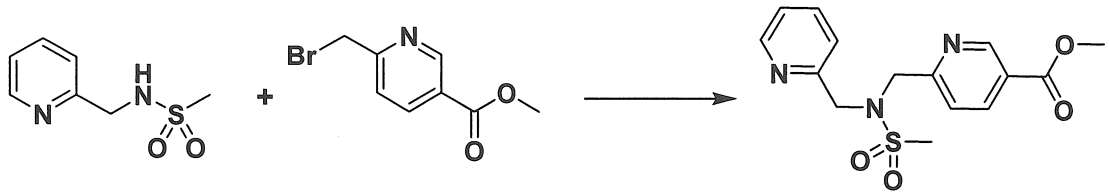
Trietylamin (0,032 ml, 0,232 mmol) được bổ sung vào dung dịch của (4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)metanamin hydroclorua (0,050 g, 0,179 mmol) trong diclorometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metansunfonyl clorua (0,015 ml, 0,197 mmol), và được khuấy bổ sung trong 5 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 diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ

kết tủa 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 = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 95,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 – 8,07 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,32 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 2,96 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 320,19 (M^+-1).

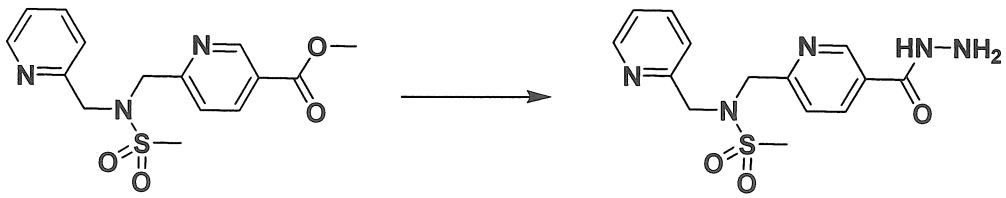
Ví dụ 8: Hợp chất 11128, N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



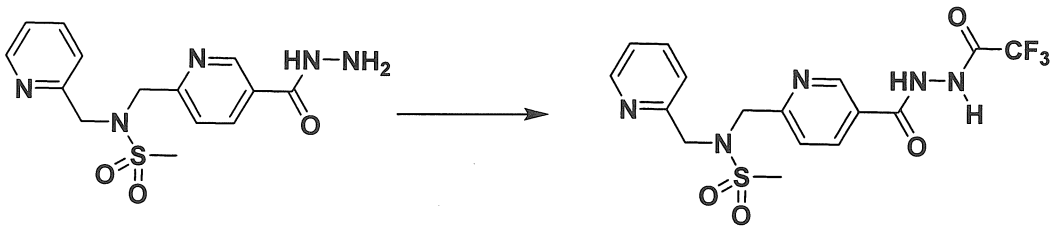
Dung dịch của N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit (0,300 g, 1,611 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,077 g, 1,933 mmol) và metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,408 g, 1,772 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 metyl 6-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,290 g, 53,7%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit



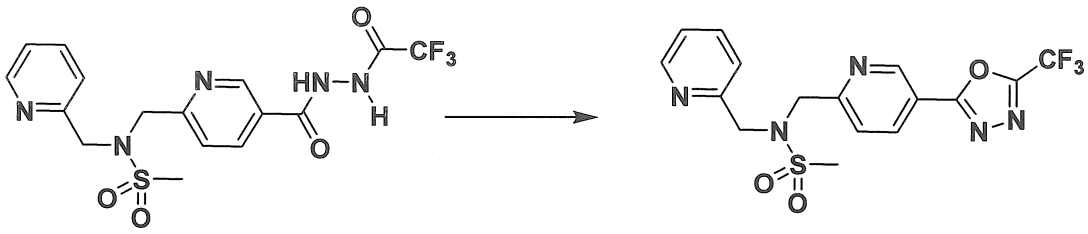
Hỗn hợp của metyl 6-((N-(pyridin-2-ylmetyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,290 g, 0,865 mmol) và hydrazin hydrat (0,433 g, 8,647 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit, 0,110 g, 37,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl)metansulfonamit (0,110 g, 0,328 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,041 ml, 0,295 mmol) và trietylamin (0,069 ml, 0,492 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,091 g, 64,3%).

Bước 4: Hợp chất 11128

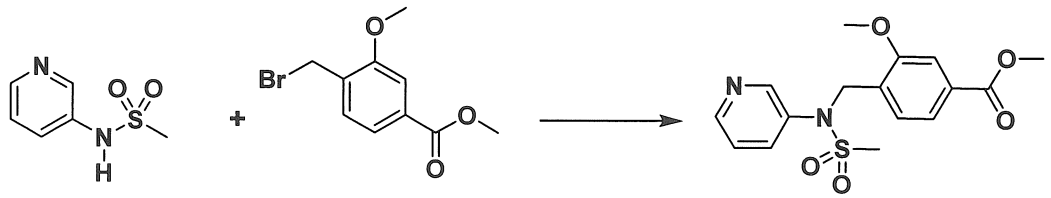


Hỗn hợp của N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,091 g, 0,211 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,075 g, 0,316 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(pyridin-2-ylmetyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,021 g, 24,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,61 – 8,54 (m, 1 H), 8,43 – 8,35 (m, 1 H), 7,76 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,67 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,46 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,29 (s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 414,3 (M^++1).

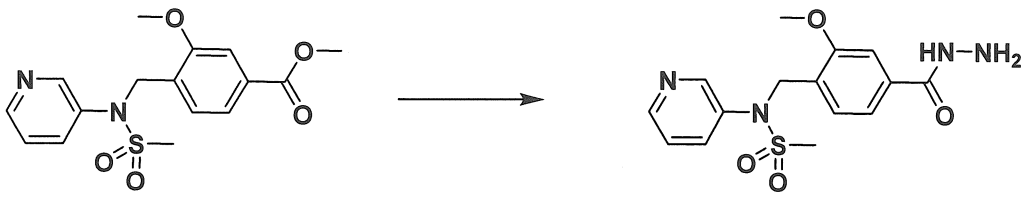
Ví dụ 9: Hợp chất 11129, N-(2-methoxy-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 3-methoxy-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



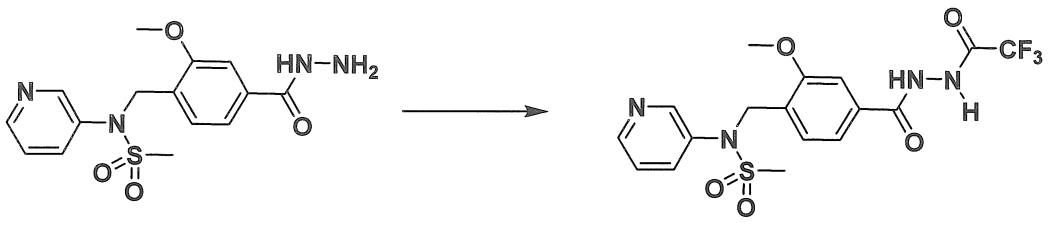
Dung dịch của N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,500 g, 2,904 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,139 g, 3,484 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-methoxybenzoat (0,828 g, 3,194 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau 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 metyl 3-methoxy-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,117 g, 11,5%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)-2-methoxybenzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



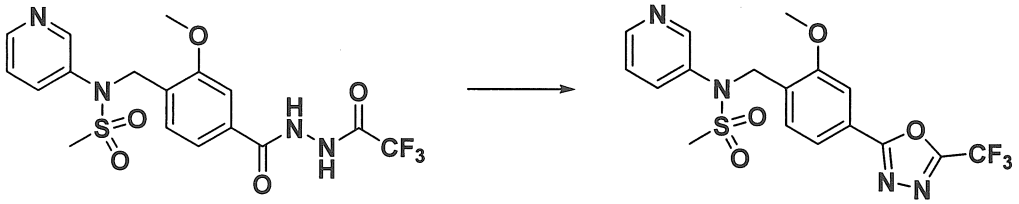
Hỗn hợp của metyl 3-methoxy-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,117 g, 0,334 mmol) và hydrazin hydrat (0,167 g, 3,339 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung 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-(hydrazincacbonyl)-2-methoxybenzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,100 g, 85,5%, dầu màu vàng).

Bước 3: N-(2-methoxy-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)-2-methoxybenzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,100 g, 0,285 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,036 ml, 0,257 mmol) và trietylamin (0,059 ml, 0,428 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-30%) để thu được N-(2-methoxy-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,090 g, 70,6%).

Bước 4: Hợp chất 11129

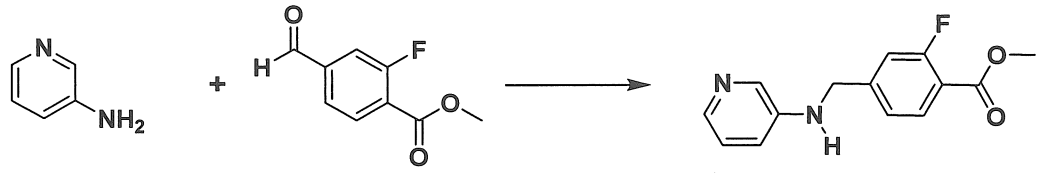


Hỗn hợp của N-(2-methoxy-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,090 g, 0,202 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,072 g, 0,302 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(2-methoxy-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 41,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz), 8,01 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz), 7,67 (dd, 1 H, *J* = 7,9, 1,6 Hz), 7,61 – 7,52 (m, 3 H), 5,08 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 429,3 (M^++1).

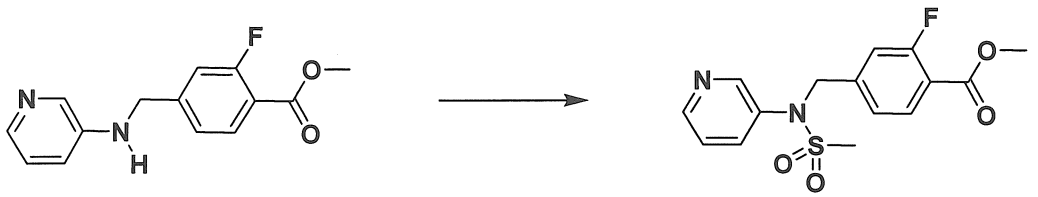
Ví dụ 10: Hợp chất 11133, N-(3-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 2-flo-4-((pyridin-3-ylamino)metyl)benzoat



Metyl 2-flo-4-formylbenzoat (1,490 g, 8,181 mmol) và axit axetic (AcOH) (0,501 ml, 8,181 mmol) were added to dung dịch của pyridin-3-amin (0,700 g, 7,437 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với $Na(OAc)_3BH$ (3,153 g, 14,875 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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 metyl 2-flo-4-((pyridin-3-ylamino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,500 g, 25,8%).

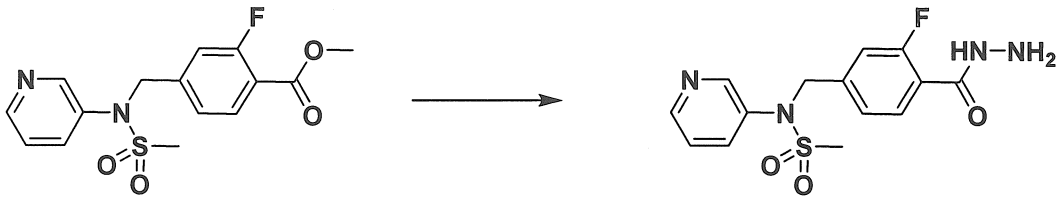
Bước 2: metyl 2-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 2-flo-4-((pyridin-3-ylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,921 mmol), pyridin (0,171 ml, 2,113 mmol) và metansunfonyl clorua (0,180 ml, 2,305 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

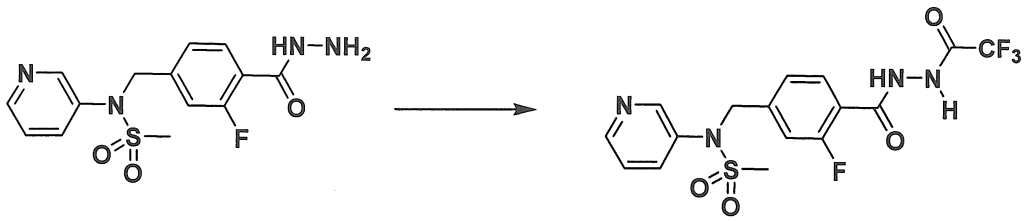
diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 2-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,160 g, 24,6%).

Bước 3: N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 2-flo-4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,160 g, 0,473 mmol) và hydrazin hydrat (0,237 g, 4,729 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,109 g, 68,1%, dầu màu vàng).

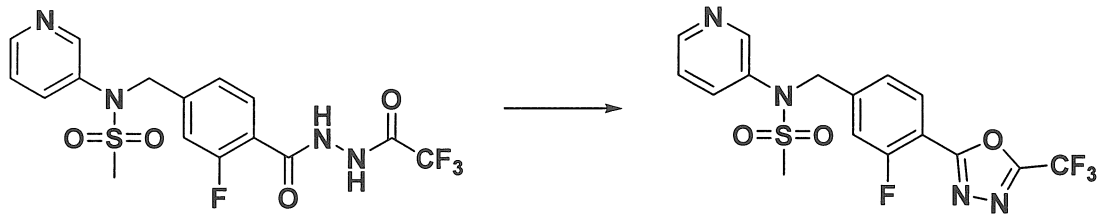
Bước 4: N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,109 g, 0,322 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,040 ml, 0,290 mmol) và trietylamin (0,067 ml, 0,483 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy

ở nhiệt độ phòng trong 5 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; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,071 g, 50,7%).

Bước 5: Hợp chất 11133

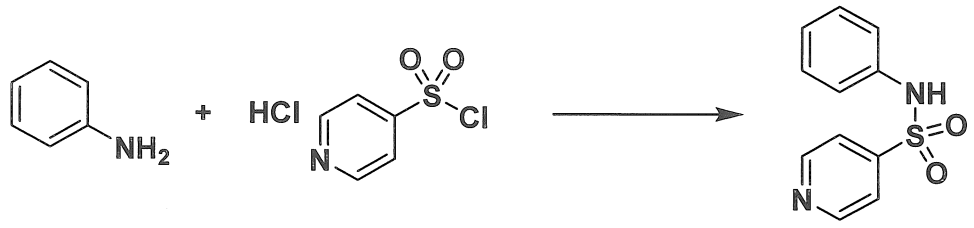


Hỗn hợp của N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,071 g, 0,163 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,058 g, 0,245 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,031 g, 45,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H, J = 5,1 Hz), 8,13 – 8,02 (m, 2 H), 7,67 – 7,54 (m, 1 H), 7,37 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,19 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 417,1 (M^++1).

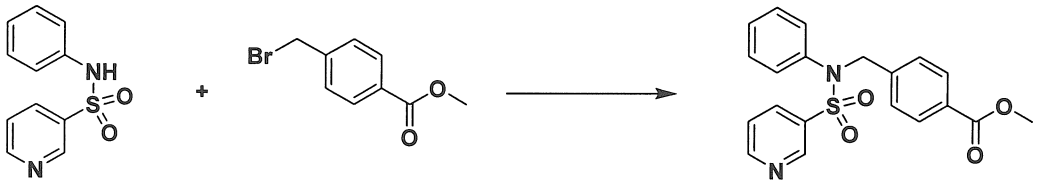
Ví dụ 11: Hợp chất 11151, N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit

Bước 1: N-phenylpyridin-4-sulfonamit



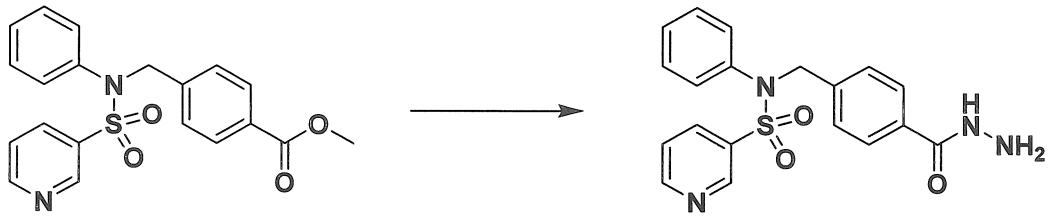
Dung dịch của anilin (0,200 g, 2,147 mmol) và pyridin (0,260 ml, 3,221 mmol) trong diclorometan (6 ml) được trộn với pyridin-4-sunfonyl clorua hydroclorua (0,483 g, 2,255 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 giờ. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được 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 = 0-30%) để thu được N-phenylpyridin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,250 g, 49,7%).

Bước 2: metyl 4-((N-phenylpyridin-3-sunfonamido)metyl)benzoat



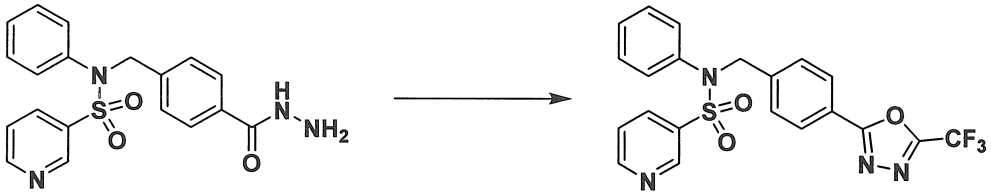
Natri hydrua (60,00%, 0,082 g, 2,049 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-phenylpyridin-3-sulfonamit (0,400 g, 1,707 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,430 g, 1,878 mmol), và được khuấy bổ sung trong 8 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 4-((N-phenylpyridin-3-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,380 g, 58,2%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-phenylpyridin-3-sunfonamido)metyl)benzoat (0,330 g, 0,863 mmol) và hydrazin hydrat (0,138 g, 4,315 mmol) trong etanol (6 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,320 g, 97,0%).

Bước 4: Hợp chất 11151

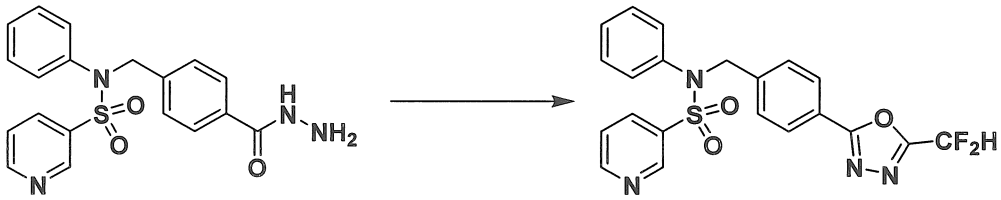


Trietylamin (0,075 ml, 0,544 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit (0,160 g, 0,418 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit trifloaxetic (0,061 ml, 0,460 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 14 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,150 g, 77,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,6 Hz), 8,84 (dd, 1 H, J = 2,4, 0,8 Hz), 8,10 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,4, 1,6 Hz), 8,06 – 7,99 (m, 2 H), 7,73

(ddd, 1H, J = 8,1, 4,9, 0,8 Hz), 7,66 – 7,54 (m, 2 H), 7,38 – 7,24 (m, 3 H), 7,21 – 7,12 (m, 2 H), 5,04 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 462,0 (M^++1).

Ví dụ 12: Hợp chất 11152, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit

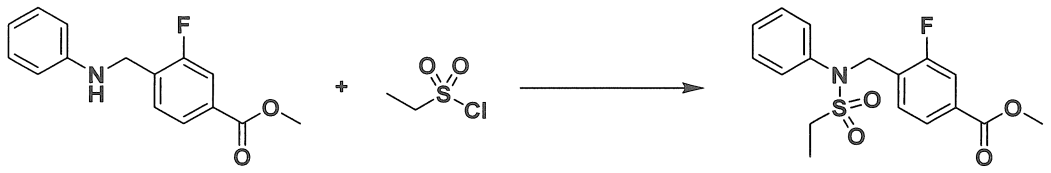


Trietylamin (0,075 ml, 0,544 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit (0,160 g, 0,418 mmol) trong tetrahydrofuran (8 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,050 ml, 0,460 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 14 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,140 g, 75,6%),

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,6 Hz), 8,84 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,09 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,4, 1,6 Hz), 8,06 – 7,96 (m, 2 H), 7,78 – 7,66 (m, 1 H), 7,64 – 7,53 (m, 3 H), 7,43 (s, 0H), 7,38 – 7,26 (m, 3 H), 7,21 – 7,12 (m, 2 H), 5,03 (s, 2 H); LRMS (ES) m/z 444,0 (M+ + 1).

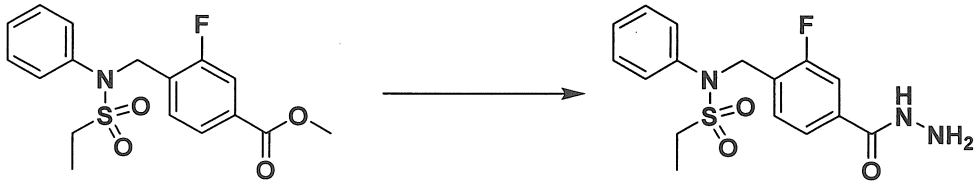
Ví dụ 13: Hợp chất 11153, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: metyl 3-flo-4-((N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



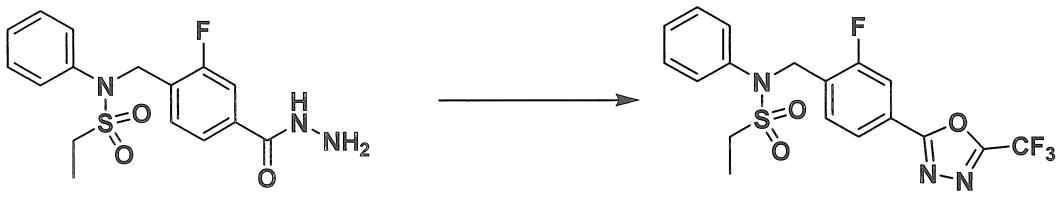
Dung dịch của etansunfonyl clorua (0,219 ml, 2,314 mmol), N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,071 g, 0,579 mmol) và pyridin (0,233 ml, 2,893 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó được trộn với metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,928 mmol), Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, được làm mát về 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 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 metyl 3-flo-4-((N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,450 g, 66,4%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,450 g, 1,281 mmol) và hydrazin hydrat (0,205 g, 6,403 mmol) trong etanol (8 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,420 g, 93,3%).

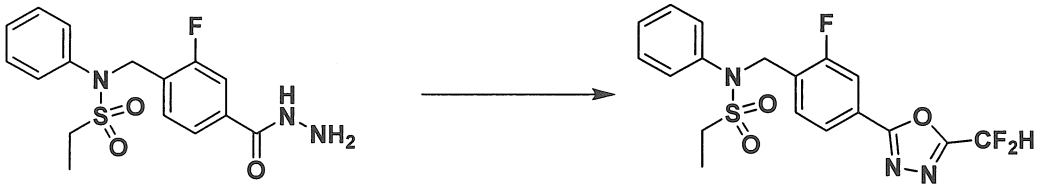
Bước 3: Hợp chất 11153



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit (0,080 g, 0,228 mmol) và trietylamin (0,041 ml, 0,296 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit trifloaxetic (0,033 ml, 0,250 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,075 g, 76,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,84 (dd, 1 H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,71 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,51 – 7,43 (m, 2 H), 7,44 – 7,30 (m, 3 H), 5,11 (s, 2 H), 3,31 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 1,33 (t, 3 H, J = 7,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 430,0 (M^++1).

<u>Ví dụ 14: Hợp chất 11154,</u> <u>N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyletansulfonamit</u>



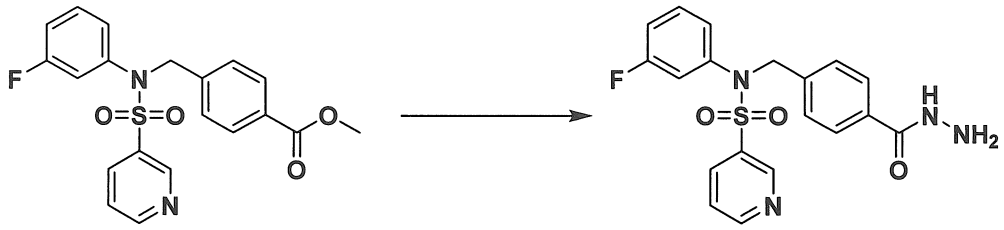
Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit (0,080 g, 0,228 mmol) và trietylamin (0,041 ml, 0,296 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,030 ml, 0,273 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 69,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 10,2, 1,7 Hz), 7,75 – 7,67 (m, 1 H), 7,58 – 7,40 (m, 3 H), 7,39 (dd, 2H, J = 8,5, 6,9 Hz), 7,34 – 7,27 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,30 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,33 (t, 3 H, J = 7,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 412,3 (M^++1).

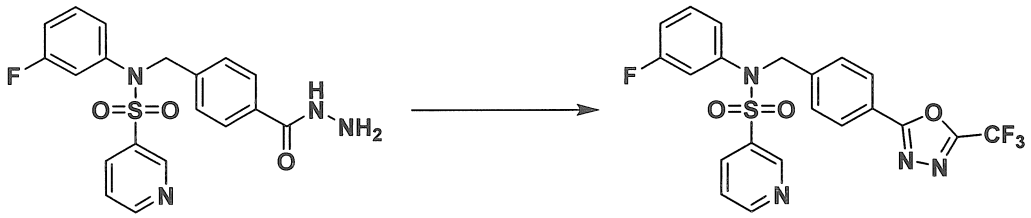
Ví dụ 15: Hợp chất 11155, N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit

Bước 1: N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-flophenyl)pyridin-3-sunfonamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,749 mmol) và hydrazin hydrat (0,120 g, 3,746 mmol) trong etanol (6 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 96,7%).

Bước 2: Hợp chất 11155

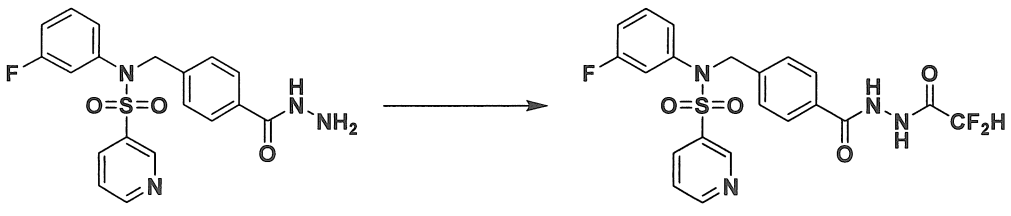


Dung dịch của N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit (0,100 g, 0,250 mmol) và trietylamin (0,045 ml, 0,325 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit trifloaxetic (0,037 ml, 0,275 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-40%) để thu được N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 50,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,6 Hz), 8,87 (dd, 1 H, J = 2,4, 0,8 Hz), 8,11 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,4, 1,6 Hz), 8,05 – 7,95 (m, 2 H), 7,74 (ddd, 1H, J = 8,1, 4,9, 0,8 Hz), 7,69 (s, 0,2 H), 7,62 – 7,57 (m, 2 H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,43 (s, 0,2 H), 7,37 (dd, 1 H, J = 8,2, 6,6 Hz), 7,21 – 7,11 (m, 2 H), 7,07 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,0, 1,0 Hz), 5,04 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 477,2 (M^+-1).

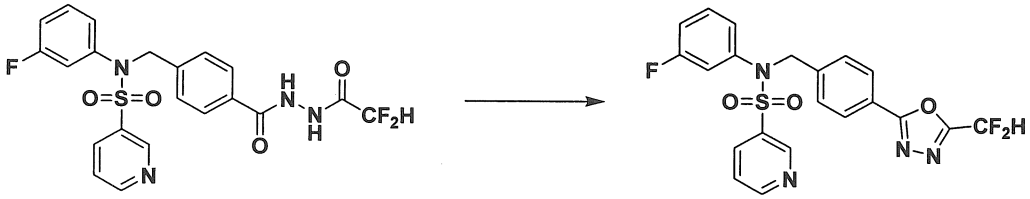
Ví dụ 16: Hợp chất 11156, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit



Dung dịch của N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyridin-3-sulfonamit (0,100 g, 0,250 mmol) và trietylamin (0,045 ml, 0,325 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,033 ml, 0,300 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát về 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. 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 = 0-40%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 67,0%).

Bước 2: Hợp chất 11156



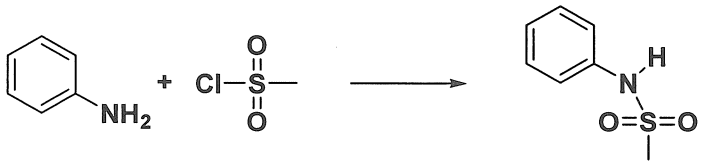
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit (0,080 g, 0,167 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,035 g, 0,201 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 71,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,87 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 8,11 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,4, 1,6 Hz), 8,08 – 7,97 (m, 2 H), 7,74 (ddd,

1H, J = 8,0, 4,9, 0,8 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 (td, 1H, J = 8,1, 6,6 Hz), 7,22 – 7,10 (m, 2 H), 7,10 – 7,02 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 462,0 (M^++1).

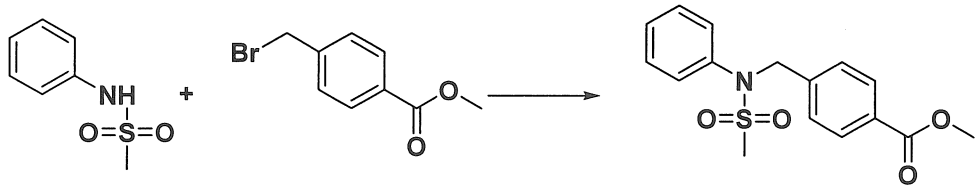
Ví dụ 17: Hợp chất 11167, N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-phenylmetansulfonamit



Dung dịch của anilin (3,000 g, 32,213 mmol), pyridin (2,860 ml, 35,434 mmol) và metansunfonyl clorua (3,012 ml, 38,656 mmol) trong diclorometan (80 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 axit clohydric 1 N, 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-phenylmetansulfonamit, 4,100 g, 74,3%, chất rắn màu trắng).

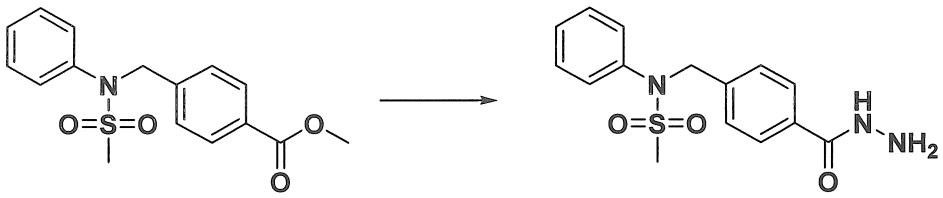
Bước 2: metyl 4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-phenylmetansulfonamit (0,800 g, 4,673 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,224 g, 5,607 mmol) và metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,177 g, 5,140 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 4-((N-

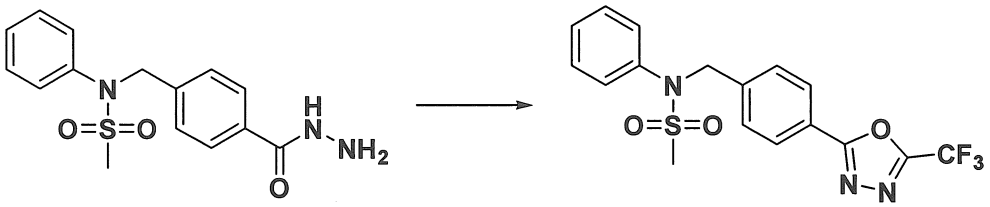
phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,700 g, 46,9%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat (0,700 g, 2,192 mmol) và hydrazin hydrat (1,097 g, 21,917 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,430 g, 61,4%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11167

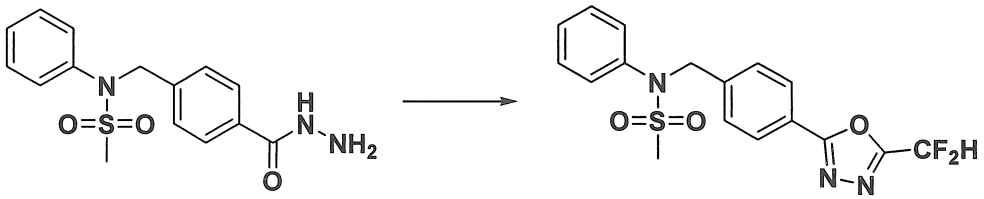


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,626 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,096 ml, 0,689 mmol) và trietylamin (0,175 ml, 1,252 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-phenyl-N-

(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,140 g, 56,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 – 8,01 (m, 2 H), 7,54 – 7,47 (m, 2 H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 4,97 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 398,1 (M^++1).

Ví dụ 18: Hợp chất 11168, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit

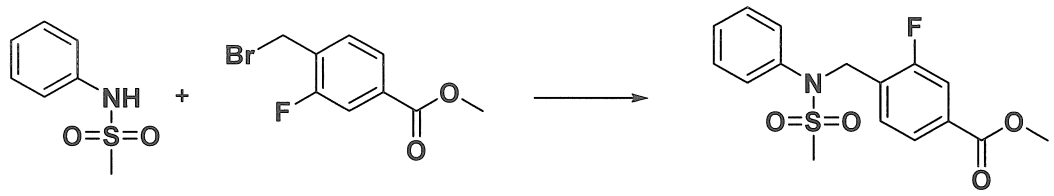


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,626 mmol), anhydrit difloaxetic (0,075 ml, 0,689 mmol) và trietylamin (0,131 ml, 0,939 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 46,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 – 7,97 (m, 2 H), 7,53 – 7,45 (m, 2 H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 4,96 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 380,0 (M^++1).

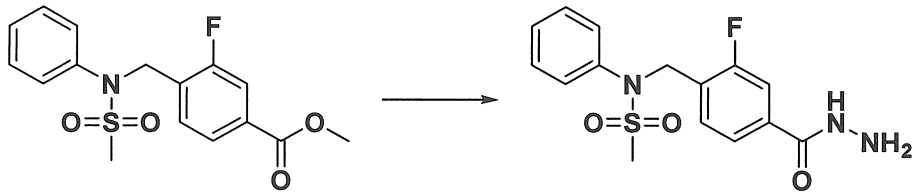
Ví dụ 19: Hợp chất 11169, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit

Bước 1: metyl 3-flo-4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat



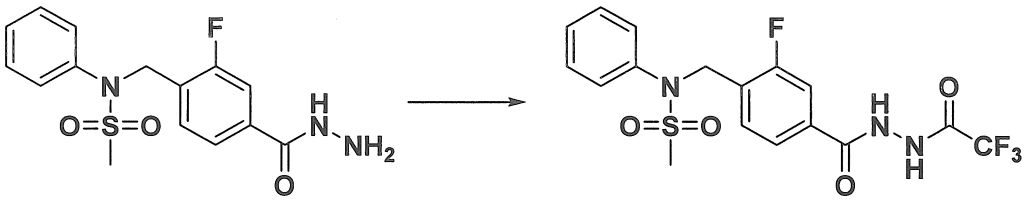
Dung dịch của N-phenylmetansulfonamit (0,800 g, 4,673 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,224 g, 5,607 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,270 g, 5,140 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp 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 = 0-50%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,752 g, 47,7%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit



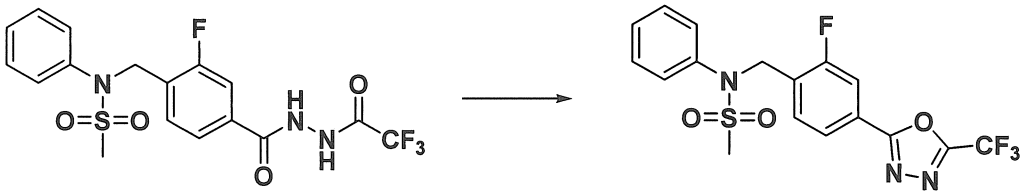
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat (0,752 g, 2,229 mmol) và hydrazin hydrat (1,116 g, 22,290 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,700 g, 93,1%, dầu màu vàng).

Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,593 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,091 ml, 0,652 mmol) và trietylamin (0,124 ml, 0,889 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,150 g, 58,4%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11169

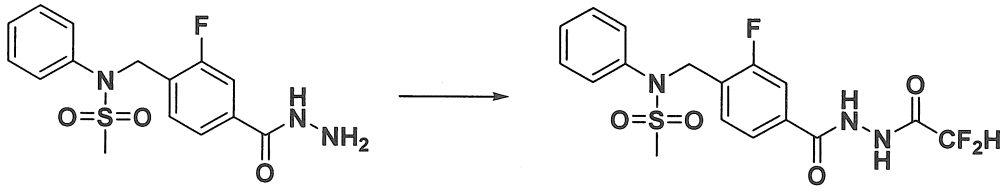


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,150 g, 0,346 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,124 g, 0,519 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,091 g, 63,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,6 Hz), 7,71 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,42 – 7,29 (m, 5H), 5,05 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 416,3 (M^++1).

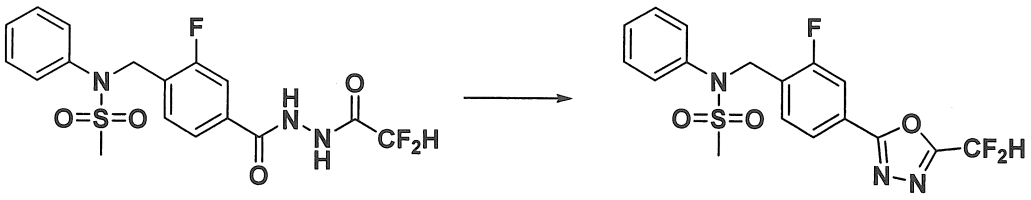
Ví dụ 20: Hợp chất 11170, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,593 mmol), anhydrit difloaxetic (0,071 ml, 0,652 mmol) và trietylamin (0,124 ml, 0,889 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,110 g, 44,7%, dầu màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11170



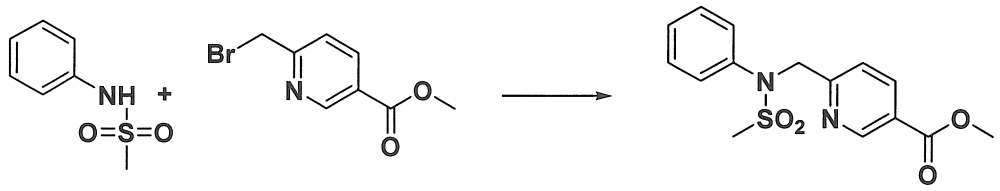
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,110 g, 0,254 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,091 g, 0,381 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi

sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,071 g, 70,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,75 (d, 1 H, J = 10,0 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,42 – 7,29 (m, 5H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,04 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 398,5 (M^++1).

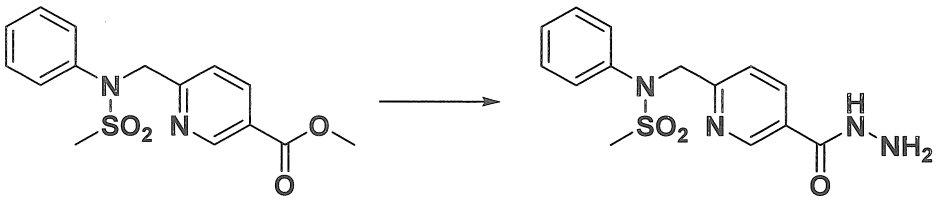
Ví dụ 21: Hợp chất 11171, N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)nicotinat



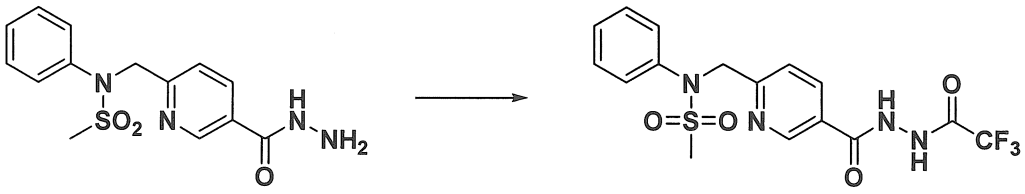
Dung dịch của N-phenylmetansulfonamit (0,800 g, 4,673 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,224 g, 5,607 mmol) và metyl 6-(bromometyl)nicotinat (1,182 g, 5,140 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được 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 = 0-50%) để thu được metyl 6-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,323 g, 21,6%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit



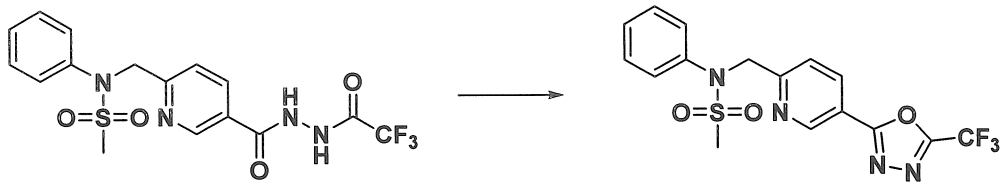
Hỗn hợp của metyl 6-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,323 g, 1,008 mmol) và hydrazin hydrat (0,505 g, 10,082 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản 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-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,300 g, 92,9%, dầu màu vàng).

Bước 3: N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,100 g, 0,312 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,048 ml, 0,343 mmol) và trietylamin (0,065 ml, 0,468 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 (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-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit, 0,083 g, 63,9%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11171

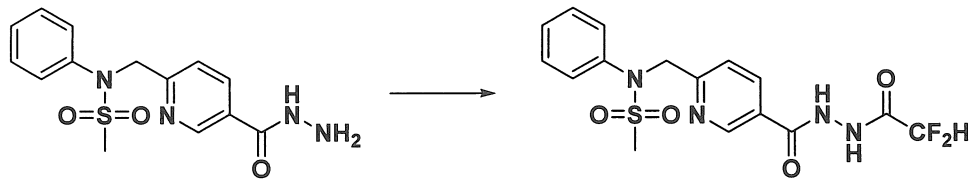


Hỗn hợp của N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,083 g, 0,199 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,071 g, 0,299 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,053 g, 66,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,40 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,46 – 7,34 (m, 4H), 7,35 – 7,29 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,08 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 399,3 (M^++1).

Ví dụ 22: Hợp chất 11172, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit

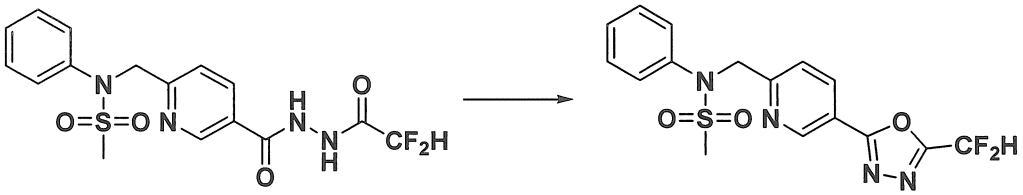
Bước 1: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,100 g, 0,312 mmol), anhydrit difloaxetic (0,037 ml, 0,343 mmol) và trietylamin (0,065 ml, 0,468 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy

ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,083 g, 66,7%, dầu màu vàng).

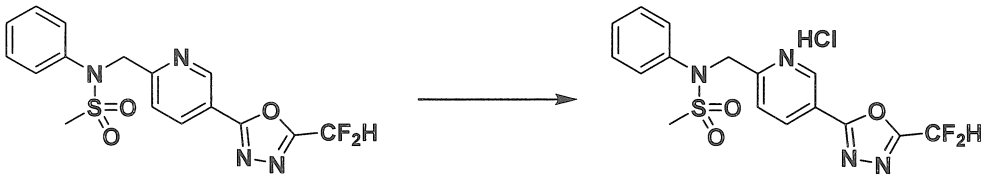
Bước 2: Hợp chất 11172



Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,083 g, 0,208 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,313 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,043 g, 54,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,40 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,74 (dd, 1 H, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,49 – 7,29 (m, 5H), 7,08 (s, 0,2 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,82 (s, 0,2 H), 5,17 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 381,2 (M^++1).

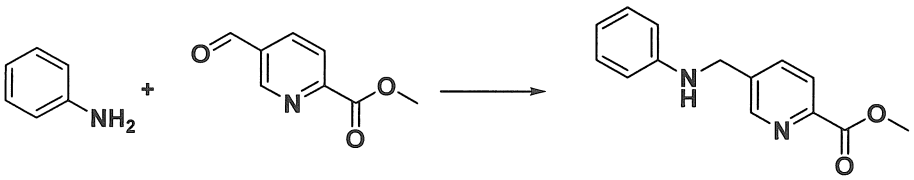
Bước 3: Hợp chất 11172 muối HCl



Dung dịch của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,026 g, 0,068 mmol) và axit clohydric (dung dịch 1,00 M EtOAc, 0,075 ml, 0,075 mmol) trong etyl axetat (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,028 g, 98,3%).

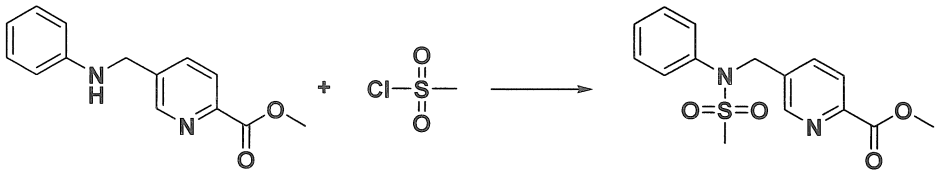
Ví dụ 23: Hợp chất 11173, N-phenyl-N-((6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 5-((phenylamino)metyl)picolinat



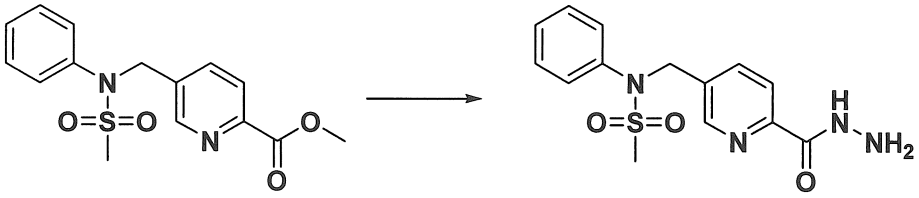
Metyl 5-formylpicolinat (0,975 g, 5,906 mmol) và axit axetic (0,338 ml, 5,906 mmol) được bổ sung vào dung dịch của anilin (0,500 g, 5,369 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (2,276 g, 10,738 mmol), được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 5-((phenylamino)metyl)picolinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,672 g, 51,7%).

Bước 2: Metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)picolinat



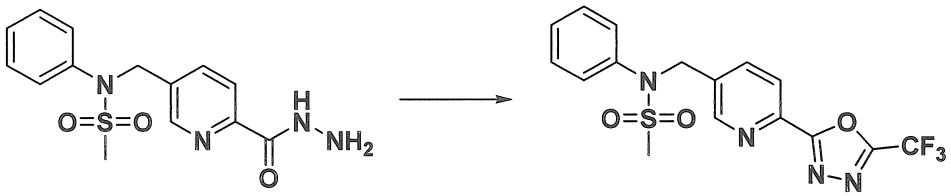
Dung dịch của metyl 5-((phenylamino)metyl)picolinat (0,672 g, 2,774 mmol), trietylamin (0,773 ml, 5,547 mmol) và metansunfonyl clorua (0,259 ml, 3,328 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)picolinat dưới dạng dầu màu vàng (0,620 g, 69,8%).

Bước 3: N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)picolinat (0,620 g, 1,935 mmol) và hydrazin hydrat (0,969 g, 19,353 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,590 g, 95,2%, dầu màu vàng).

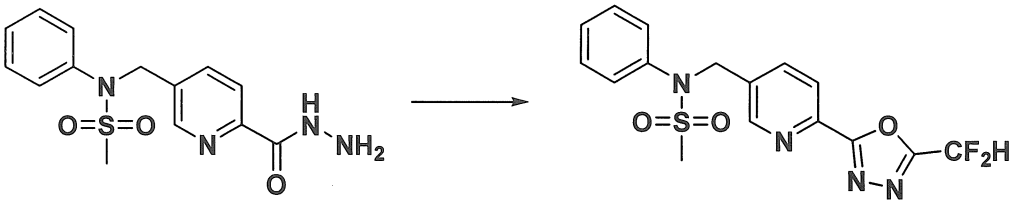
Bước 4: Hợp chất 11173



Dung dịch của N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,624 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,096 ml, 0,687 mmol) và trietylamin (0,131 ml, 0,936 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-phenyl-N-((6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,100 g, 40,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 – 8,60 (m, 1 H), 8,31 – 8,24 (m, 1 H), 8,04 – 7,96 (m, 1 H), 7,45 – 7,24 (m, 5H), 5,01 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 399,0 (M^++1).

<u>Ví dụ 24: Hợp chất 11174,</u> <u>N-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit</u>



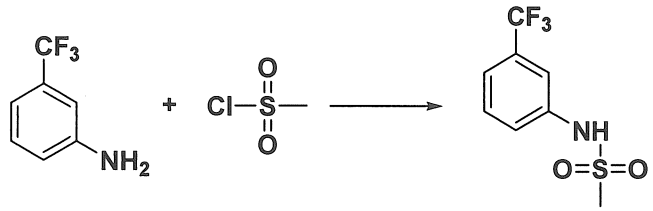
Dung dịch của N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,624 mmol), anhydrit difloaxetic (0,075 ml, 0,687 mmol) và trietylamin (0,131 ml, 0,936 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, 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; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được

N-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,110 g, 46,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 0,8 Hz), 8,25 (d, 1 H, *J* = 8,1, 0,8 Hz), 8,02 – 7,95 (m, 1 H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 7,07 (s, 0,2 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,01 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 381,3 (M^++1).

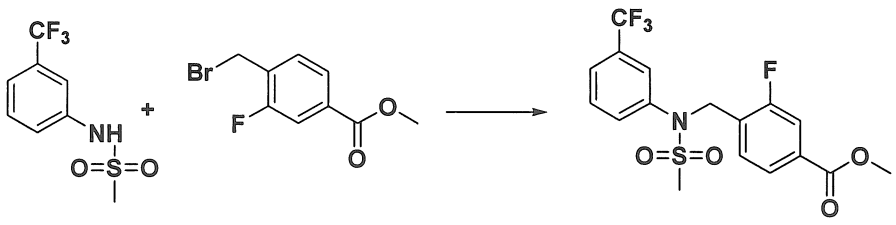
Ví dụ 25: Hợp chất 11175, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



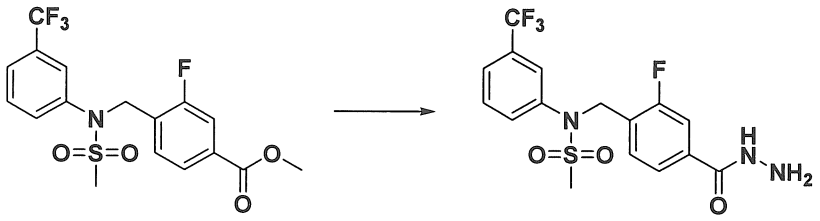
Dung dịch của 3-(triflometyl)anilin (1,000 g, 6,206 mmol), pyridin (0,551 ml, 6,827 mmol) và metansunfonyl clorua (0,580 ml, 7,447 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 1,050 g, 70,7%, dầu màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(3-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



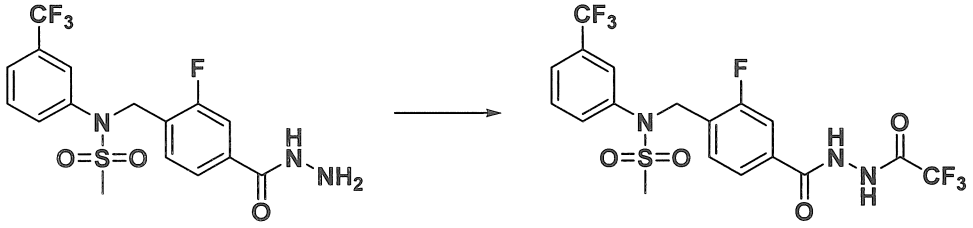
Dung dịch của N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,090 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,100 g, 2,508 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,568 g, 2,299 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, 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 metyl 3-flo-4-((N-(3-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,600 g, 70,8%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



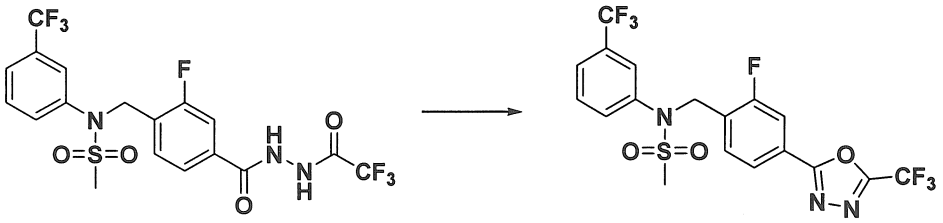
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(3-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,665 g, 1,641 mmol) và hydrazin hydrat (0,821 g, 16,405 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,520 g, 78,2%, dầu màu vàng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,493 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,075 ml, 0,543 mmol) và trietylamin (0,103 ml, 0,740 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,140 g, 56,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11175



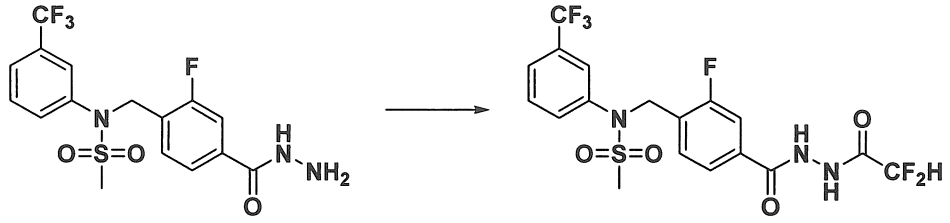
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,140 g, 0,279 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,100 g, 0,419 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-

2-yl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,094 g, 69,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dt, 1H, J = 8,1, 4,0 Hz), 7,81 – 7,72 (m, 1 H), 7,68 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,63 – 7,56 (m, 2 H), 7,56 – 7,45 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 484,3 (M^++1).

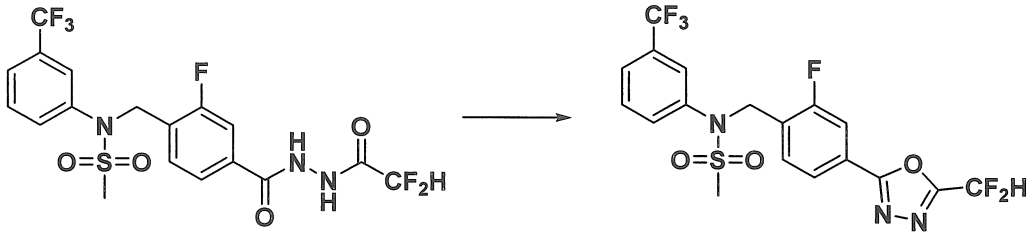
Ví dụ 26: Hợp chất 11176, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,493 mmol), anhydrit difloaxetic (0,059 ml, 0,543 mmol) và trietylamin (0,103 ml, 0,740 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,130 g, 54,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 11176

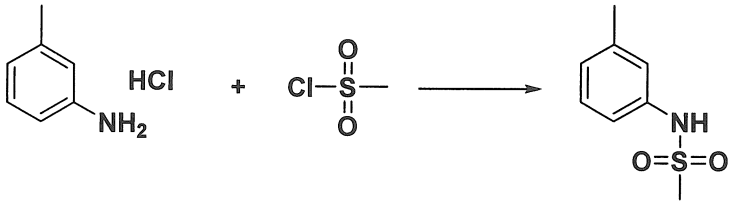


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,130 g, 0,269 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,096 g, 0,403 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,094 g, 75,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1 H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 7,66 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,61 – 7,55 (m, 2 H), 7,55 – 7,45 (m, 2 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,4H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,06 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 466,2 (M^++1).

Ví dụ 27: Hợp chất 11177, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit

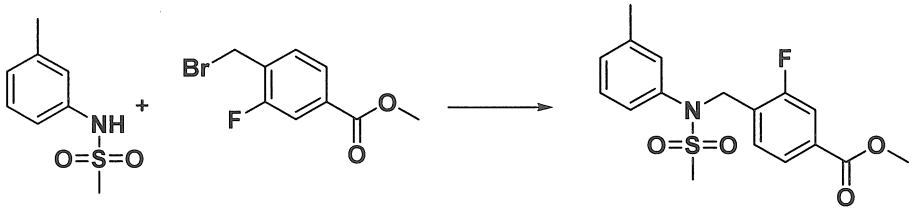
Bước 1: N-(m-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của m-toluidin hydroclorua (1,000 g, 6,963 mmol), pyridin (0,618 ml, 7,660 mmol) và metansunfonyl clorua (0,651 ml, 8,356 mmol) trong

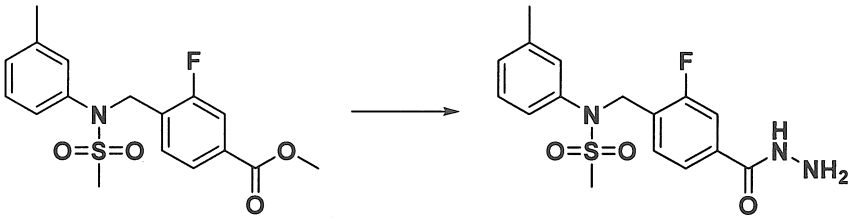
diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(m-tolyl)metansulfonamit, 1,100 g, 85,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(m-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(m-tolyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,699 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,130 g, 3,239 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,734 g, 2,969 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 3-flo-4-((N-(m-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,630 g, 66,4%).

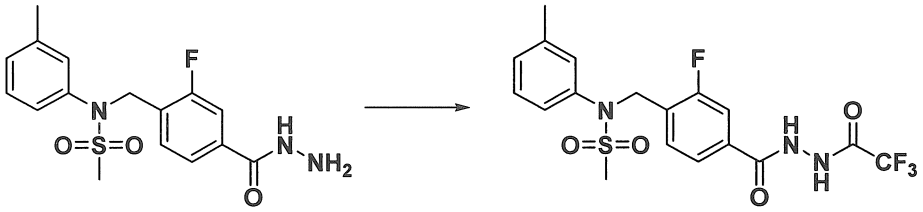
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(m-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,630 g, 1,793 mmol) và hydrazin hydrat (0,898 g, 17,929 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về

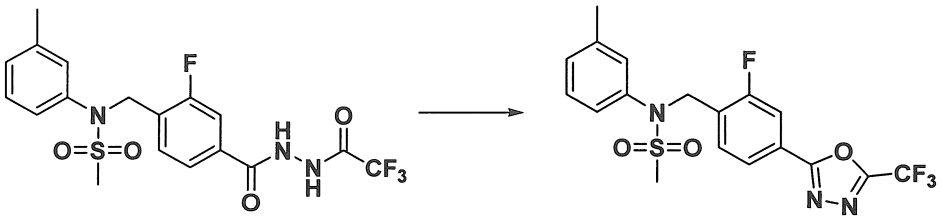
nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit, 0,590 g, 93,7%, dầu màu vàng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,569 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,087 ml, 0,626 mmol) và trietylamin (0,119 ml, 0,854 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit, 0,153 g, 60,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11177



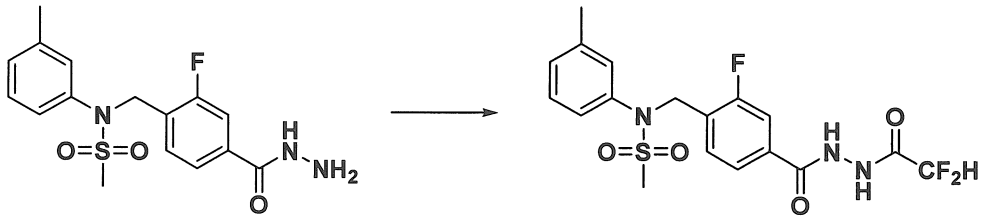
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit (0,153 g, 0,342 mmol) và 1-methoxy-N-

trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,122 g, 0,513 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,100 g, 68,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,79 – 7,67 (m, 2 H), 7,30 – 7,09 (m, 4H), 5,03 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 430,0 (M^++1).

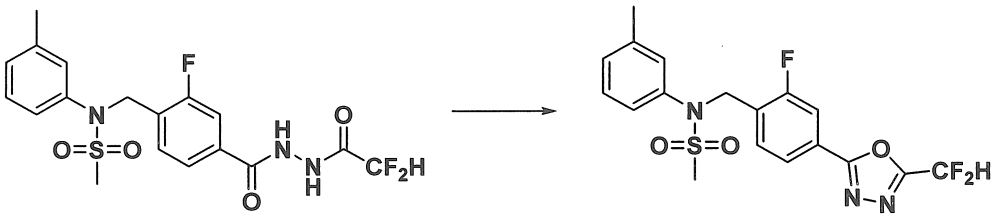
Ví dụ 28: Hợp chất 11178, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,569 mmol), anhydrit difloaxetic (0,068 ml, 0,626 mmol) và trietylamin (0,119 ml, 0,854 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit, 0,130 g, 53,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 11178

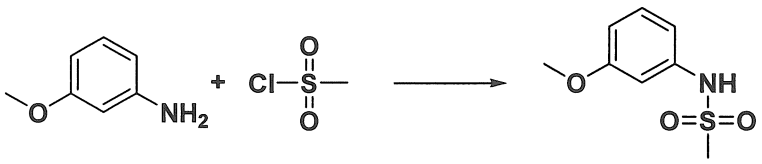


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit (0,130 g, 0,303 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,108 g, 0,454 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,091 g, 73,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 – 7,83 (m, 1 H), 7,79 – 7,64 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H, J = 15,9, 8,2 Hz), 7,19 – 7,08 (m, 3 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 412,0 (M^++1).

Ví dụ 29: Hợp chất 11179, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit

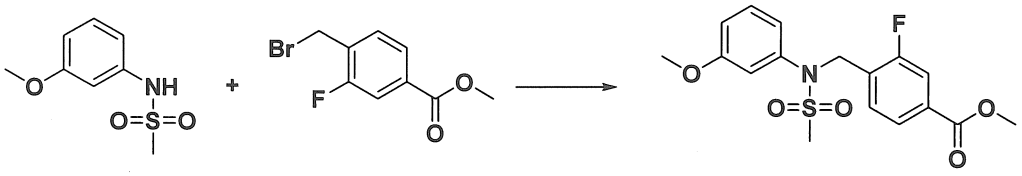
Bước 1: N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của 3-methoxyanilin (1,000 g, 8,120 mmol), pyridin (0,721 ml, 8,931 mmol) và metansunfonyl clorua (0,759 ml, 9,743 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào

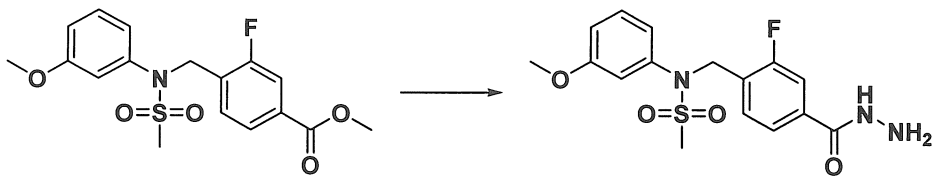
hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,920 g, 52,6%, dầu màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,700 g, 3,252 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,156 g, 3,902 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,884 g, 3,577 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,900 g, 75,3%).

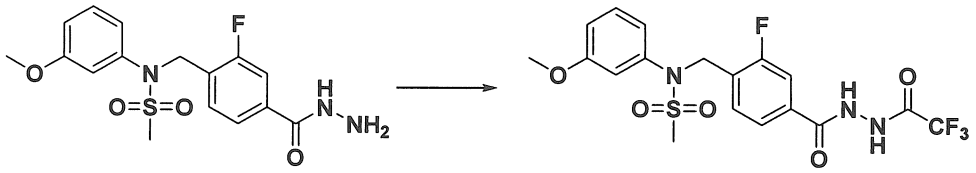
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,973 g, 2,648 mmol) và hydrazin hydrat (1,326 g, 26,484 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản

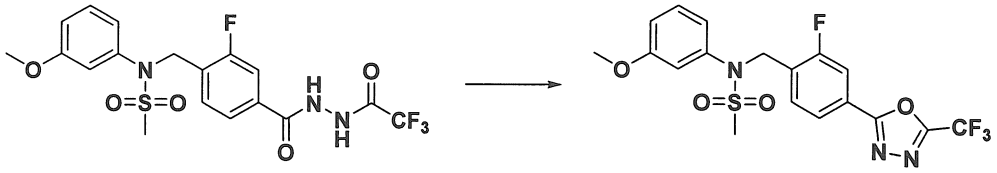
ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,830 g, 85,3%, dầu màu vàng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifuloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)- N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,544 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,083 ml, 0,599 mmol) và trietylamin (0,114 ml, 0,817 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifuloroaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,140 g, 55,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11179



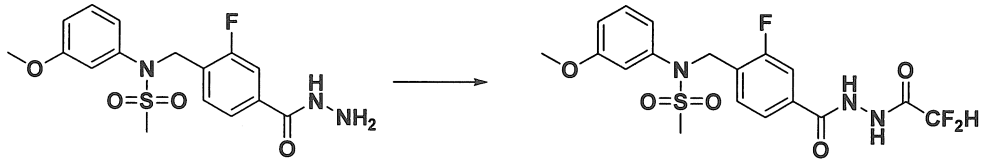
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,140 g, 0,302 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,108 g, 0,453 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi

sóng, được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 74,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 – 7,82 (m, 1 H), 7,79 – 7,65 (m, 2 H), 7,31 – 7,20 (m, 1 H), 6,96 – 6,80 (m, 3 H), 5,03 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 446,3 (M^++1).

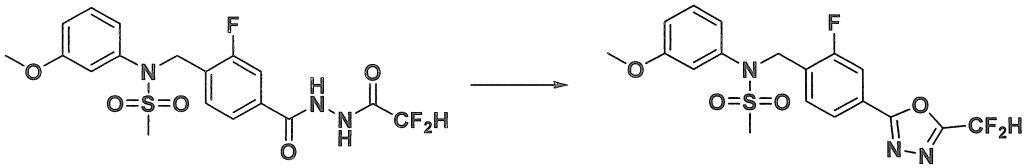
Ví dụ 30: Hợp chất 11180, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,544 mmol), anhydrit difloaxetic (0,065 ml, 0,599 mmol) và trietylamin (0,114 ml, 0,817 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,160 g, 66,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 11180

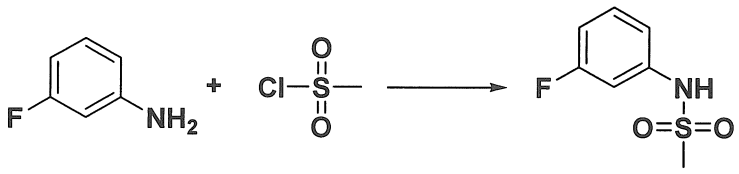


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,160 g, 0,359 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,128 g, 0,539 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 78,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 7,9, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1 H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,31 – 7,22 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,95 – 6,81 (m, 3 H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,03 (s, 2 H), 3,78 (d, 3 H, J = 0,6 Hz), 3,03 (d, 3 H, J = 0,5 Hz); **LRMS** (ES) m/z 428,1 (M^++1).

Ví dụ 31: Hợp chất 11181, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit

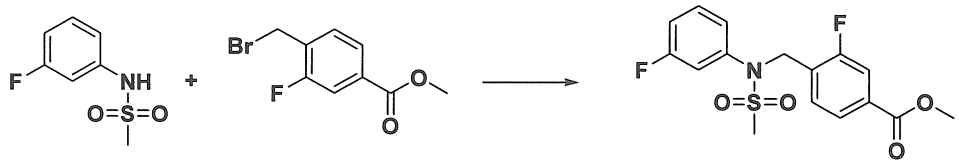
Bước 1: N-(3-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của 3-floanilin (0,800 g, 7,199 mmol), pyridin (0,639 ml, 7,919 mmol) và metansunfonyl clorua (0,673 ml, 8,639 mmol) trong diclorometan (20 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

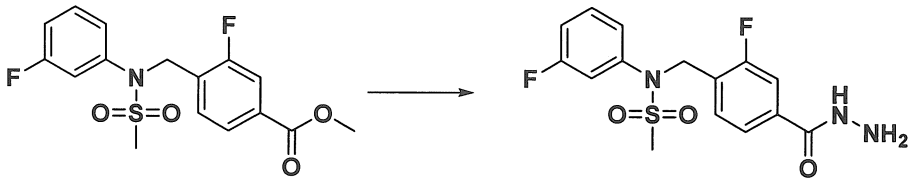
dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-flophenyl)metansulfonamit, 0,610 g, 44,8%, dầu màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(3-flophenyl)metansulfonamit (0,610 g, 3,224 mmol), natri hydrua (0,093 g, 3,869 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,876 g, 3,547 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat, 0,590 g, 51,5%, dầu màu vàng).

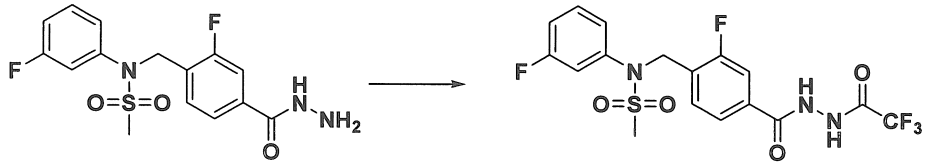
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,590 g, 1,660 mmol) và hydrazin hydrat (0,831 g, 16,603 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(2-flo-4-

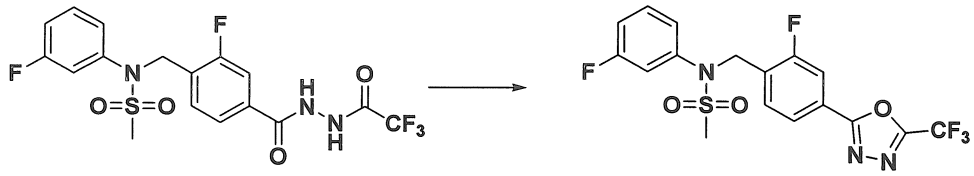
(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit, 0,500 g, 84,7%, dầu màu vàng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,563 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,086 ml, 0,619 mmol) và trietylamin (0,118 ml, 0,844 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit, 0,150 g, 59,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11181



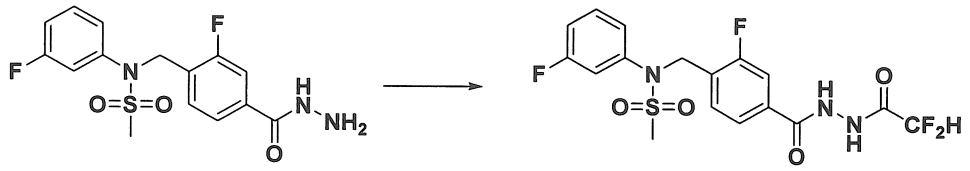
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit (0,150 g, 0,332 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,119 g, 0,498 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g;

etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,091 g, 63,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1 H, *J* = 9,8, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,39 – 7,30 (m, 1 H), 7,18 – 6,99 (m, 3 H), 5,04 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 434,1 (M^++1).

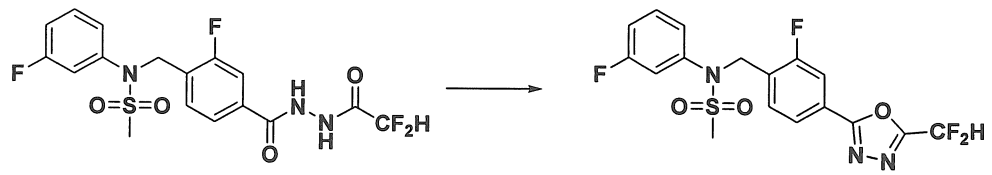
Ví dụ 32: Hợp chất 11182, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,563 mmol), anhydrit difloaxetic (0,067 ml, 0,619 mmol) và trietylamin (0,118 ml, 0,844 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit, 0,150 g, 61,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 11182

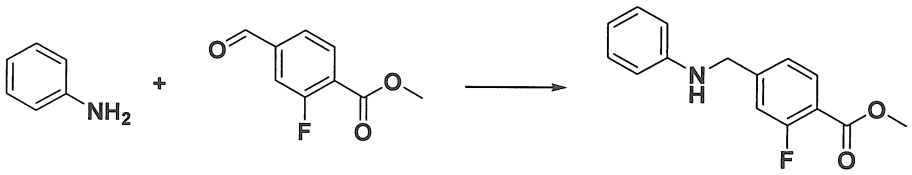


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit (0,150 g, 0,346 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,124 g, 0,519 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,089 g, 61,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,66 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,34 (td, 1H, J = 8,2, 6,3 Hz), 7,18 – 6,98 (m, 3 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,03 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 416,3 (M^++1).

Ví dụ 33: Hợp chất 11183, N-(3-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit

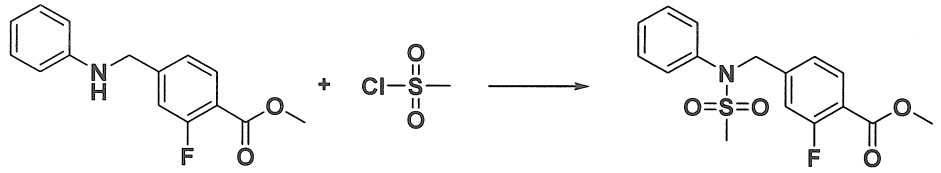
Bước 1: metyl 2-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat



Metyl 2-flo-4-formylbenzoat (1,076 g, 5,906 mmol) và axit axetic (0,338 ml, 5,906 mmol) được bổ sung vào dung dịch của anilin (0,500 g, 5,369 mmol) trong diclorometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (2,276 g, 10,738 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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

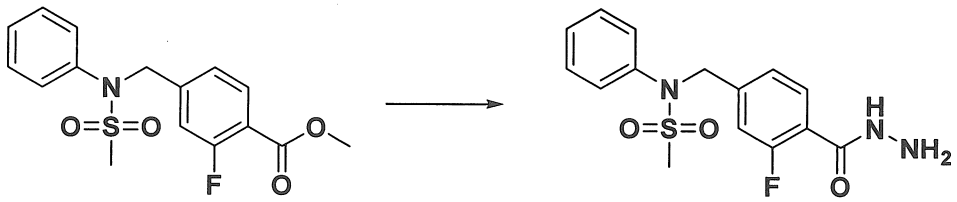
12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 2-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (1,000 g, 71,8%).

Bước 2: Metyl 2-flo-4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 2-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,540 g, 2,083 mmol), trietylamin (0,581 ml, 4,165 mmol) và metansunfonyl clorua (0,195 ml, 2,499 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-35%) để thu được metyl 2-flo-4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,600 g, 85,4%).

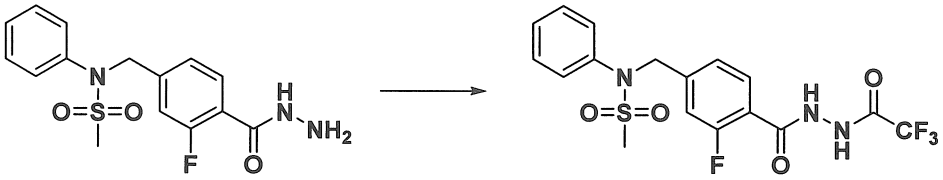
Bước 3: N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 2-flo-4-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)benzoat (0,600 g, 1,778 mmol) và hydrazin hydrat (0,890 g, 17,785 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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

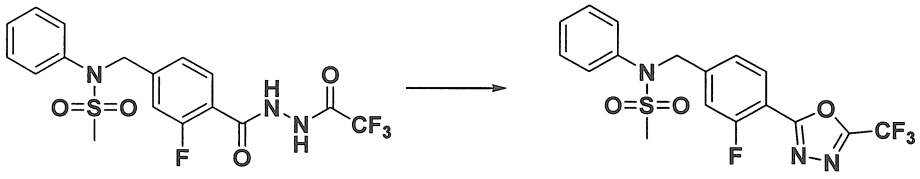
tinh chế thêm (N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,520 g, 86,7%, dầu màu vàng).

Bước 4: N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit



Dung dịch của N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,593 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,091 ml, 0,652 mmol) và trietylamin (0,124 ml, 0,889 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,120 g, 46,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11183



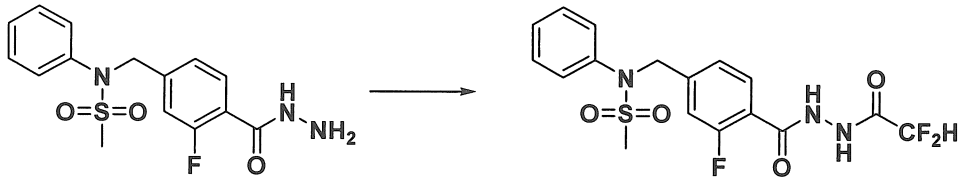
Hỗn hợp của N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,120 g, 0,277 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,099 g, 0,415 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g;

etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(3-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,079 g, 68,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,0 Hz), 7,46 – 7,25 (m, 7H), 4,96 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 416,3 (M^++1).

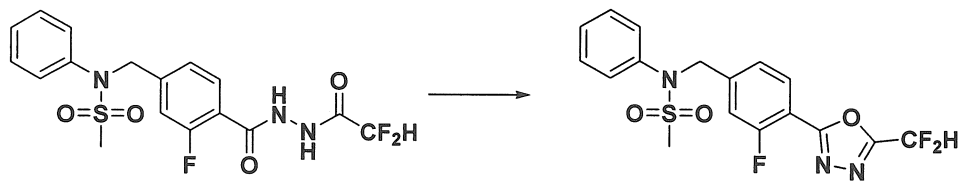
Ví dụ 34: Hợp chất 11184, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-3-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit



Dung dịch của N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 0,593 mmol), anhydrit difloaxetic (0,071 ml, 0,652 mmol) và trietylamin (0,124 ml, 0,889 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-3-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,130 g, 52,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 11184

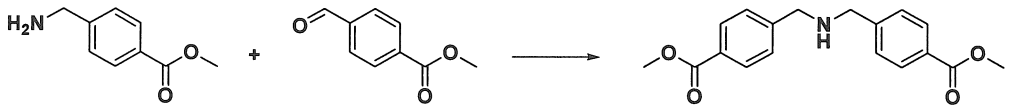


Dung dịch của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-3-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,130 g, 0,313 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,112 g, 0,469 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 150°C trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-flobenzyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,096 g, 77,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (dd, 1 H, J = 8,2, 7,0 Hz), 7,45 – 7,28 (m, 6H), 7,06 (s, 0H), 6,94 (s, 0H), 6,81 (s, 0H), 4,96 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 398,3 (M^++1).

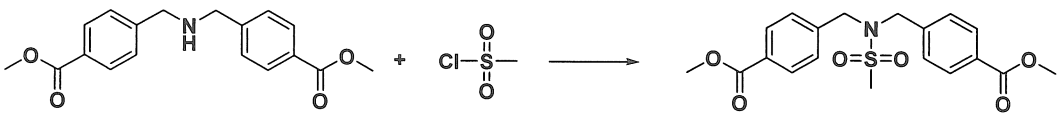
Ví dụ 35: Hợp chất 11186, N,N-bis(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: dimetyl 4,4'-(azanediylbis(metylene))dibenzoat



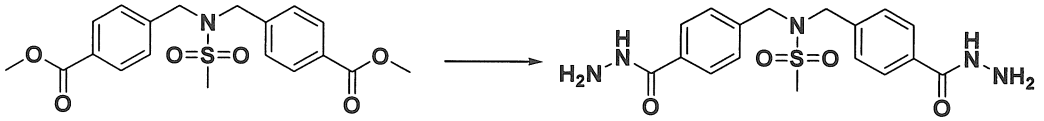
Axit axetic (0,099 ml, 1,731 mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 4-(aminometyl)benzoat (0,260 g, 1,574 mmol) và metyl 4-formylbenzoat (0,284 g, 1,731 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (0,667 g, 3,148 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được dimetyl 4,4'-(azanediylbis(metylene))dibenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,248 g, 50,3%).

Bước 2: dimetyl 4,4'-(((metylsunfonyl)azanediyl)bis(metylene))dibenzoat



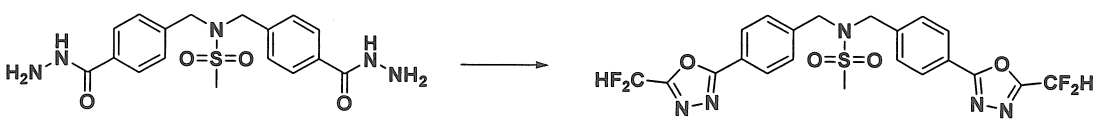
Dung dịch của dimetyl 4,4'-(azanediylbis(metylene))dibenzoat (0,248 g, 0,791 mmol), trietylamin (0,165 ml, 1,187 mmol) và metansunfonyl clorua (0,074 ml, 0,950 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được 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 = 0-20%) để thu được dimetyl 4,4'-(((metylsunfonyl)azanediyl)bis(metylene))dibenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 80,7%).

Bước 3: N,N-bis(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của dimetyl 4,4'-(((metylsunfonyl)azanediyl)bis(metylene))dibenzoat (0,250 g, 0,639 mmol) và hydrazin hydrat (0,320 g, 6,387 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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,N-bis(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,210 g, 84,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11186

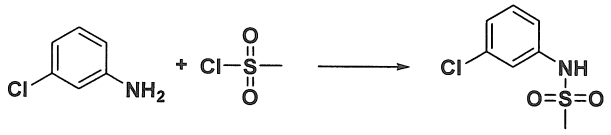


Dung dịch của N,N-bis(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), anhydrit difloaxetic (0,033 ml, 0,307 mmol) và trietylamin (0,071 ml, 0,511 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N,N-bis(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,079 g, 60,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 4H, J = 8,0 Hz), 7,48 (d, 4H, J = 7,8 Hz), 7,07 (s, 0,3H), 6,94 (s, 0,8H), 6,81 (s, 0,4H), 4,49 (s, 4H), 2,96 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 512,2 (M^++1).

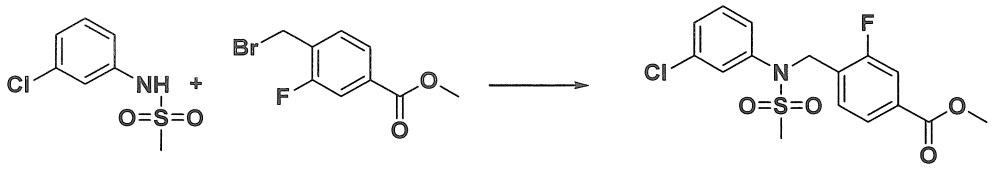
Ví dụ 36: Hợp chất 11190, N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(3-clorophenyl)metansulfonamit



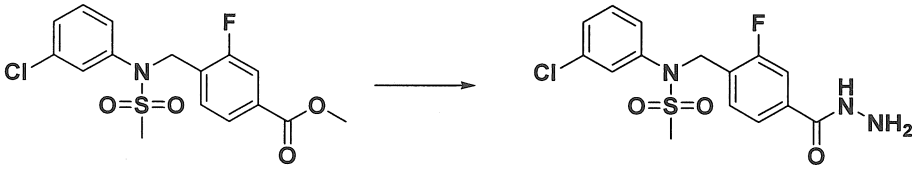
Dung dịch của 3-cloroanilin (0,500 g, 3,919 mmol), pyridin (0,348 ml, 4,311 mmol) và metansunfonyl clorua (0,366 ml, 4,703 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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)metansulfonamit, 0,700 g, 86,8%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 4-((N-(3-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



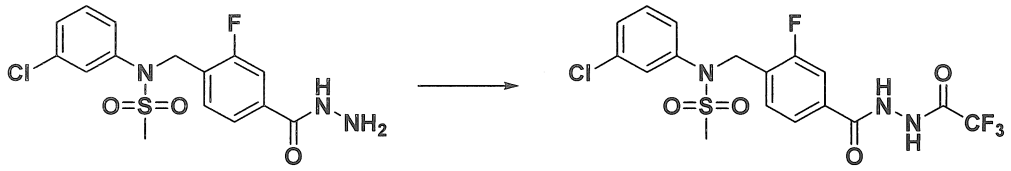
Dung dịch của N-(3-clorophenyl)metansulfonamit (0,700 g, 3,404 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,163 g, 4,084 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,925 g, 3,744 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 metyl 4-((N-(3-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,640 g, 50,6%).

Bước 3: N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



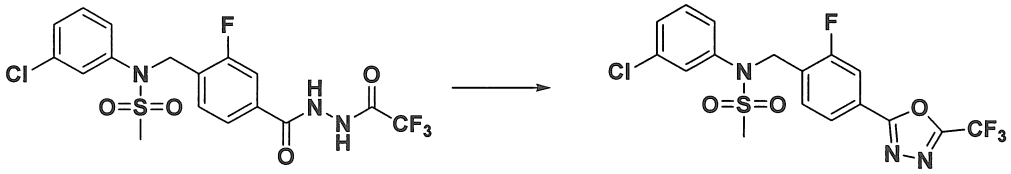
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,640 g, 1,721 mmol) và hydrazin hydrat (0,862 g, 17,213 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,570 g, 89,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,250 g, 0,672 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,112 ml, 0,807 mmol) và trietylamin (0,187 ml, 1,345 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,170 g, 54,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11190

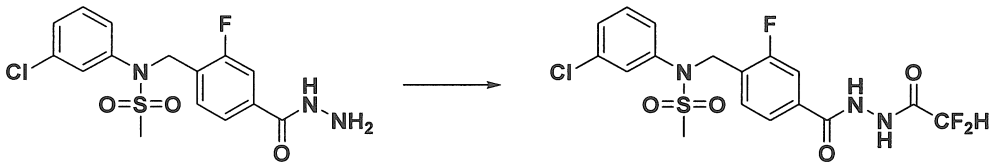


Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,170 g, 0,363 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,130 g, 0,545 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 67,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,39 – 7,27 (m, 3 H), 7,32 – 7,19 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 450,2 (M^++1).

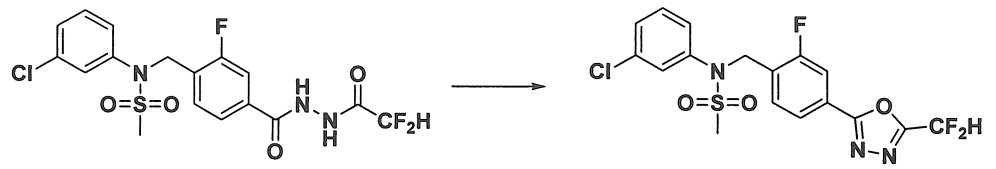
Ví dụ 37: Hợp chất 11191, N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,250 g, 0,672 mmol), anhydrit difloaxetic (0,088 ml, 0,807 mmol) và trietylamin (0,187 ml, 1,345 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit, 0,180 g, 59,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11191



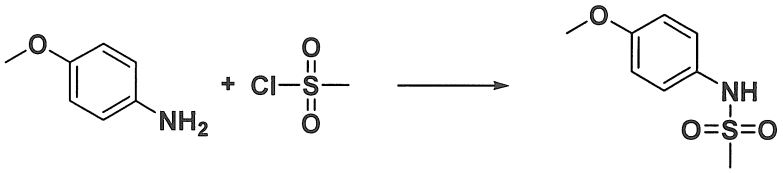
Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit (0,180 g, 0,400 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,143 g, 0,600 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi

sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 69,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,65 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,39 – 7,18 (m, 4H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 432,0 (M^++1).

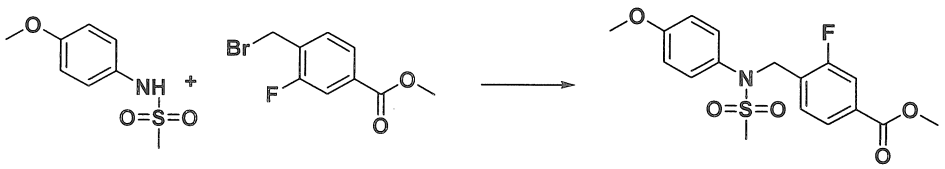
Ví dụ 38: Hợp chất 11192, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit



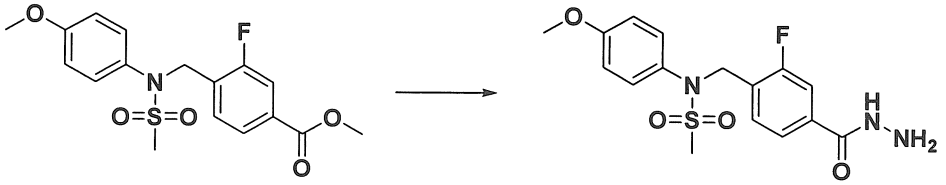
Dung dịch của 4-methoxyanilin (0,600 g, 4,872 mmol), pyridin (0,424 g, 5,359 mmol) và metansunfonyl clorua (0,670 g, 5,846 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,840 g, 85,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



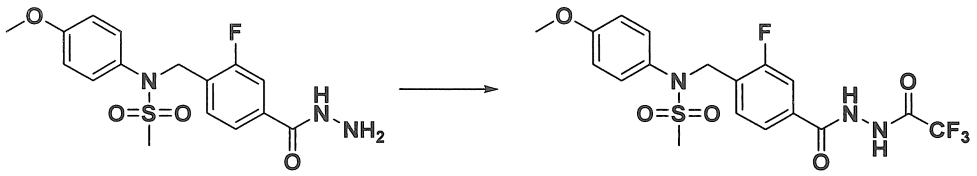
Dung dịch của N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit (1,000 g, 4,969 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,239 g, 5,963 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,350 g, 5,466 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau 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 metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,810 g, 44,4%),

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit



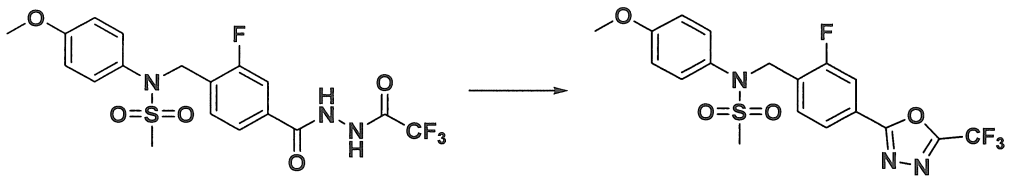
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,810 g, 2,205 mmol) và hydrazin hydrat (1,104 g, 22,047 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,700 g, 86,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,350 g, 0,953 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,159 ml, 1,143 mmol) và trietylamin (0,264 ml, 1,905 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,250 g, 56,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11192



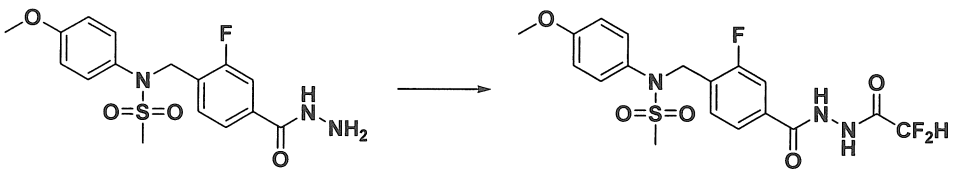
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,250 g, 0,539 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,193 g, 0,809 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-

2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,190 g, 79,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,78 – 7,65 (m, 2 H), 7,26 – 7,16 (m, 2 H), 6,92 – 6,81 (m, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 446,2 (M^++1).

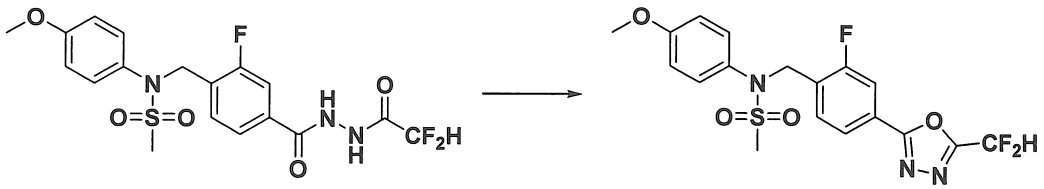
Ví dụ 39: Hợp chất 11193, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,350 g, 0,953 mmol), anhydrit difloaxetic (0,124 ml, 1,143 mmol) và trietylamin (0,264 ml, 1,905 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,260 g, 61,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 11193



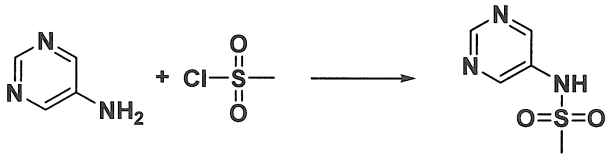
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,260 g, 0,584 mmol) và 1-methoxy-N-

trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,209 g, 0,876 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,180 g, 72,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,67 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,3 Hz), 7,26 – 7,16 (m, 2 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,89 – 6,82 (m, 2 H), 6,80 (s, 0,2 H), 4,98 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 428,3 (M^++1).

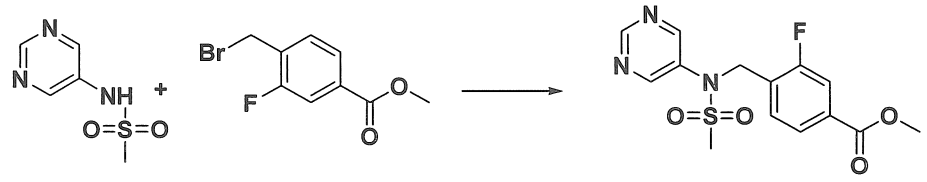
Ví dụ 40: Hợp chất 11194, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit



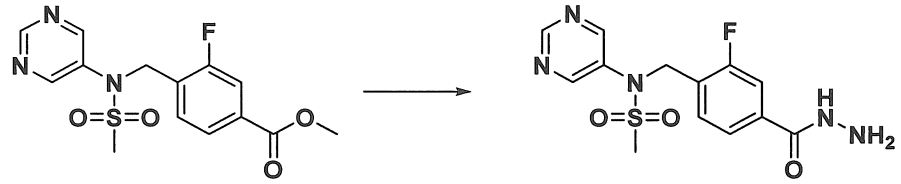
Dung dịch của pyrimidin-5-amin (0,500 g, 5,257 mmol), pyridin (0,467 ml, 5,783 mmol) và metansunfonyl clorua (0,492 ml, 6,308 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu 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 = 0-50%) để thu được N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,610 g, 67,0%).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(pyrimidin-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



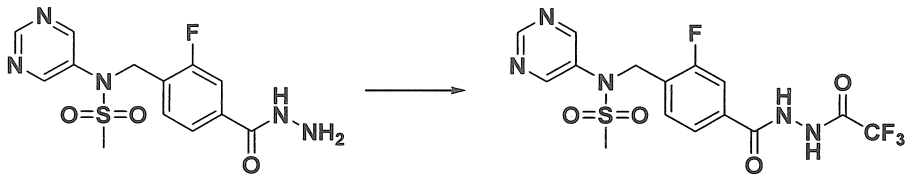
Dung dịch của N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit (0,610 g, 3,522 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,169 g, 4,227 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,957 g, 3,874 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau 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 metyl 3-flo-4-((N-(pyrimidin-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,590 g, 49,4%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit



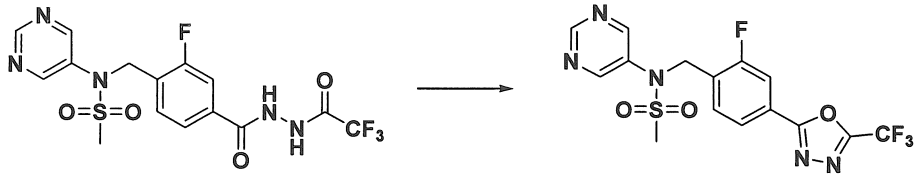
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(pyrimidin-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,590 g, 1,739 mmol) và hydrazin hydrat (0,870 g, 17,387 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit, 0,520 g, 88,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit (0,245 g, 0,722 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,121 ml, 0,866 mmol) và trietylamin (0,200 ml, 1,444 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit, 0,180 g, 57,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11194

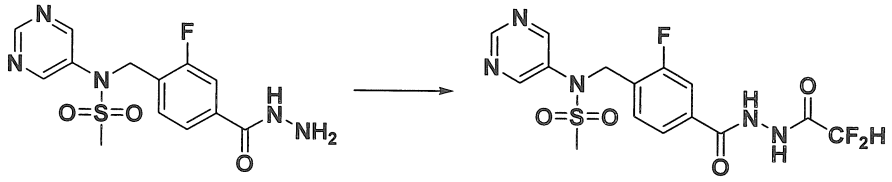


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit (0,180 g, 0,413 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,148 g, 0,620 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,090 g, 52,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (d, 1 H, *J* = 0,6 Hz), 8,73 (s, 2 H), 7,94 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 1,6 Hz), 7,81 (dd, 1 H, *J* = 9,8, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 5,07 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 418,3 (M^++1).

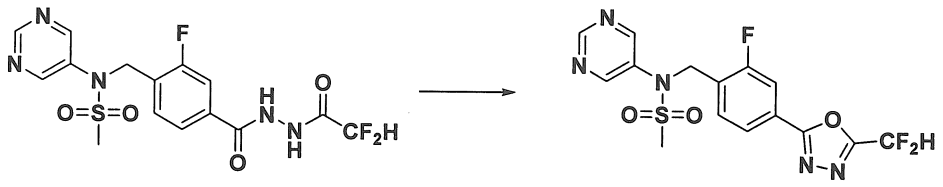
Ví dụ 41: Hợp chất 11195, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit (0,245 g, 0,722 mmol), anhydrit difloaxetic (0,094 ml, 0,866 mmol) và trietylamin (0,200 ml, 1,444 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit, 0,170 g, 52,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11195



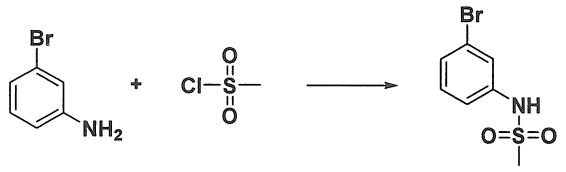
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit (0,170 g, 0,407 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,146 g, 0,611 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi

sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,100 g, 61,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 7,91 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,64 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,04 (s, 0,04H), 6,91 (s, 0,06H), 6,78 (s, 0,2 H), 5,04 (s, 2 H), 3,08 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 400,1 (M^++1).

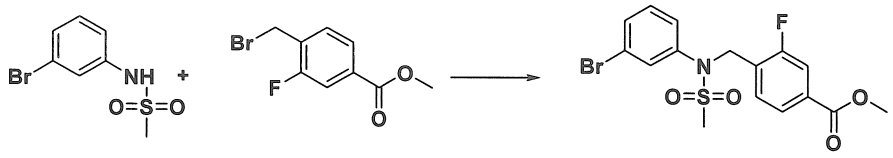
Ví dụ 42: Hợp chất 11196, N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(3-bromophenyl)metansulfonamit



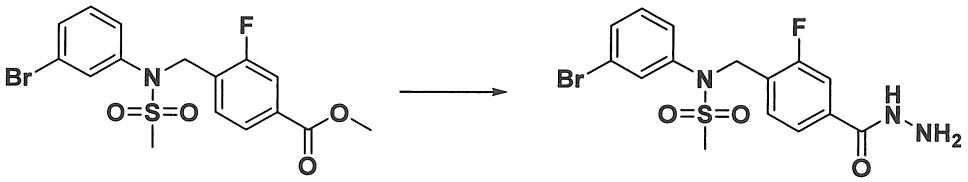
Dung dịch của 3-bromoanilin (1,000 g, 5,813 mmol), pyridin (0,516 ml, 6,394 mmol) và metansunfonyl clorua (0,799 g, 6,976 mmol) trong diclorometan (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, 40 g cartridge; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(3-bromophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,100 g, 75,7%).

Bước 2: metyl 4-((N-(3-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



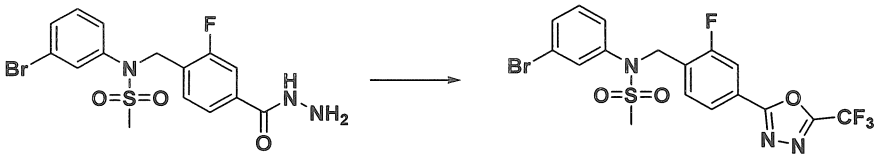
Dung dịch của N-(3-bromophenyl)metansulfonamit (0,500 g, 1,999 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,096 g, 2,399 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,543 g, 2,199 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 metyl 4-((N-(3-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,490 g, 58,9%),

Bước 3: N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,490 g, 1,177 mmol) và hydrazin hydrat (0,589 g, 11,771 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,400 g, 81,6%, chất rắn màu trắng).

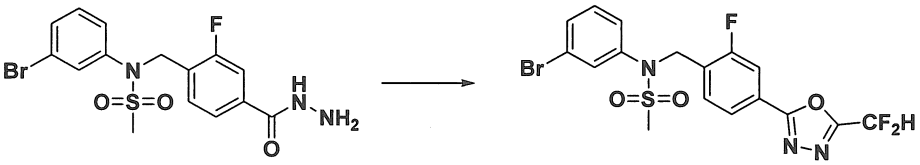
Bước 4: Hợp chất 11196



Dung dịch của N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,480 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,074 ml, 0,529 mmol) và trietylamin (0,100 ml, 0,721 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-50%) để thu được N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 42,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,6 Hz), 7,68 (dd, 1 H, J = 8,1, 7,2 Hz), 7,52 (t, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,48 – 7,44 (m, 1 H), 7,29 – 7,22 (m, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 496,2 (M^++1).

Ví dụ 43: Hợp chất 11197, N-(3-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit



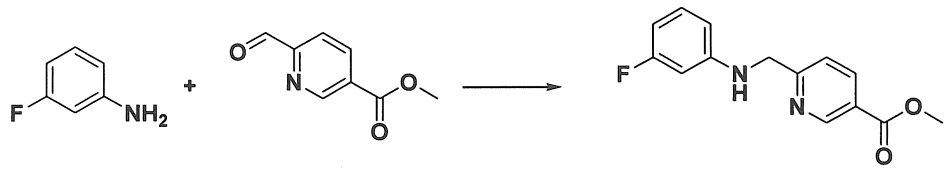
Dung dịch của N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,480 mmol), anhydrit difloaxetic (0,057 ml, 0,529 mmol) và trietylamin (0,100 ml, 0,721 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản 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;

etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(3-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 56,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 (dt, 1H, *J* = 10,0, 1,3 Hz), 7,65 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,54 – 7,49 (m, 1 H), 7,48 – 7,42 (m, 1 H), 7,32 – 7,20 (m, 2 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 478,2 (M^++1).

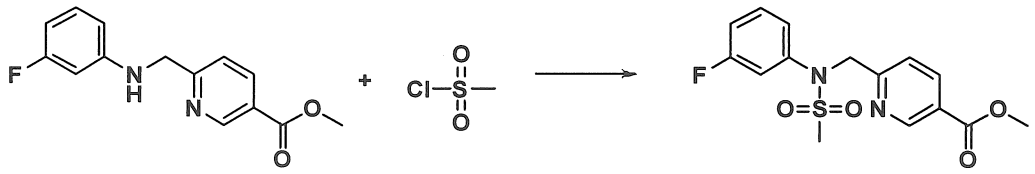
Ví dụ 44: Hợp chất 11216, N-(3-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: Metyl 6-(((3-flophenyl)amino)metyl)nicotinat



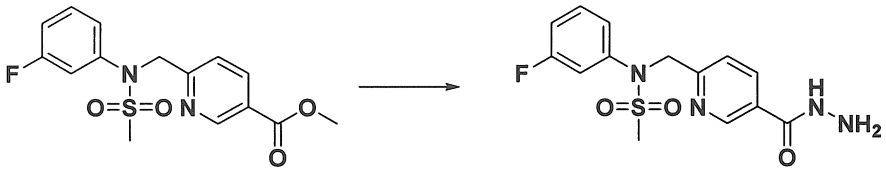
Axit axetic (0,283 ml, 4,950 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3-floanilin (0,500 g, 4,500 mmol) và metyl 6-formylnicotinat (0,817 g, 4,950 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (1,907 g, 8,999 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-(((3-flophenyl)amino)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,500 g, 42,7%).

Bước 2: metyl 6-((N-(3-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



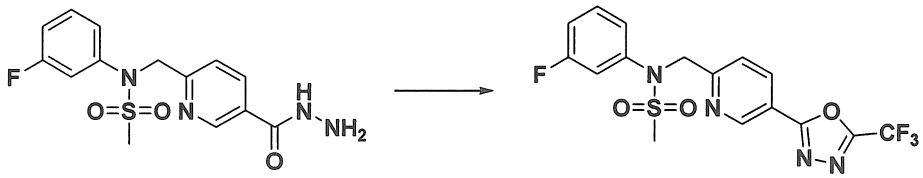
Dung dịch của metyl 6-(((3-flophenyl)amino)metyl)nicotinat (0,500 g, 1,921 mmol), pyridin (0,186 ml, 2,305 mmol), N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,012 g, 0,096 mmol) và metansunfonyl clorua (0,180 ml, 2,305 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ 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 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 = 0-40%) để thu được metyl 6-((N-(3-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,380 g, 58,5%).

Bước 3: N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,380 g, 1,123 mmol) và hydrazin hydrat (0,562 g, 11,231 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit, 0,280 g, 73,7%, chất rắn màu trắng).

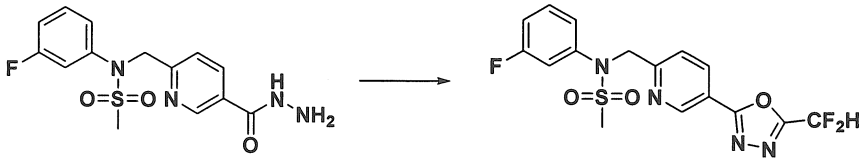
Bước 4: Hợp chất 11216



Dung dịch của N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,090 g, 0,266 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,041 ml, 0,293 mmol) và trietylamin (0,055 ml, 0,399 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(3-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,043 g, 38,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, 1 H, *J* = 2,3, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,73 – 7,66 (m, 1 H), 7,38 – 7,31 (m, 1 H), 7,26 – 7,17 (m, 2 H), 7,07 – 6,97 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 417,3 (M^++1).

<u>Ví dụ 45: Hợp chất 11217,</u> <u>N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit</u>



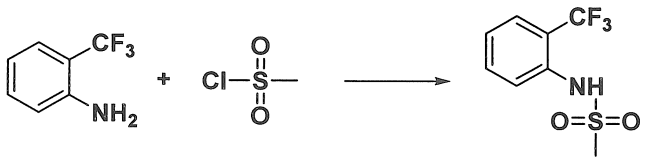
Dung dịch của N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,090 g, 0,266 mmol), anhydrit difloaxetic (0,032 ml, 0,293 mmol) và trietylamin (0,055 ml, 0,399 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp 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 = 0-40%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,053 g, 50,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, 1 H, *J* = 2,3, 0,9 Hz), 8,40 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,68 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 0,8 Hz), 7,38 – 7,30 (m, 1 H), 7,27 – 7,16 (m,

2 H), 7,08 (s, 0,2 H), 7,05 – 6,98 (m, 1 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,82 (s, 0,2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 399,0 (M^++1).

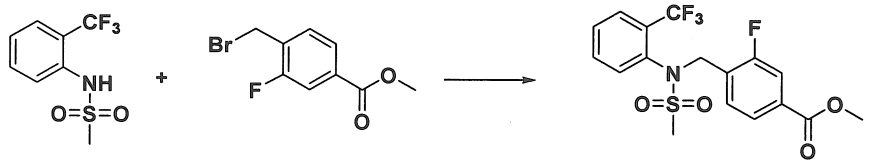
Ví dụ 46: Hợp chất 11218, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của 2-(triflometyl)anilin (1,000 g, 6,206 mmol), pyridin (0,551 ml, 6,827 mmol) và metansunfonyl clorua (0,580 ml, 7,447 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 axit clohydric 1 N, 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-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 1,100 g, 74,1%, chất rắn màu vàng).

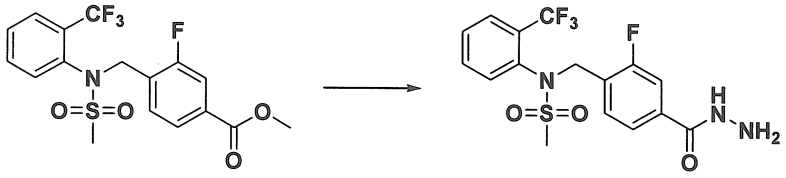
Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(2-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,090 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,100 g, 2,508 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,568 g, 2,299 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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

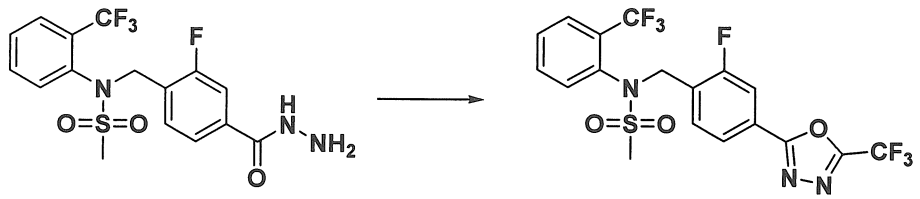
metyl 3-flo-4-((N-(2-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,610 g, 72,0%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(2-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,610 g, 1,505 mmol) và hydrazin hydrat (0,753 g, 15,048 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,530 g, 86,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11218



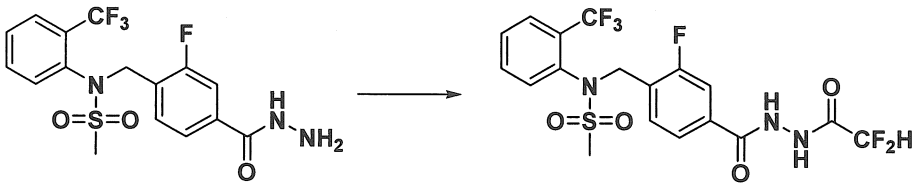
Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,265 g, 0,654 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,100 ml, 0,719 mmol) và trietylamin (0,136 ml, 0,981 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,190 g, 60,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,79 – 7,70 (m, 2 H), 7,66 – 7,57 (m, 1 H), 7,56 – 7,46 (m, 2 H), 7,31 – 7,21 (m, 1 H), 5,01 (dd, 1 H, J = 14,7, 1,5 Hz), 4,86 (d, 1 H, J = 14,7 Hz), 3,12 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 484,2 (M^++1).

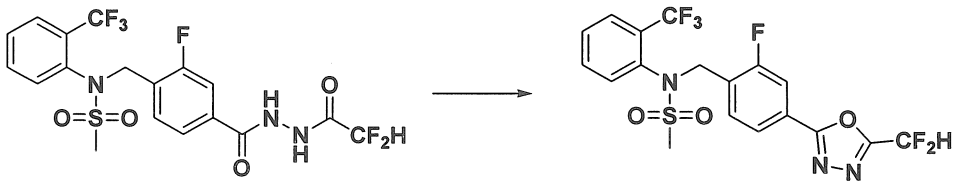
Ví dụ 47: Hợp chất 11219, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,270 g, 0,666 mmol), anhydrit difloaxetic (0,087 ml, 0,799 mmol) và TEA (0,185 ml, 1,332 mmol) trong (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,192 g, 59,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11219

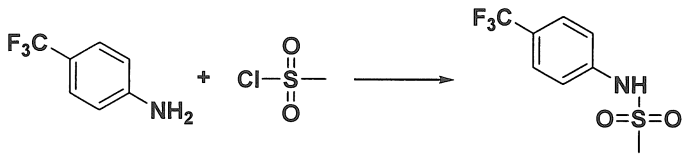


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,192 g, 0,397 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,142 g, 0,596 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,110 g, 59,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,79 – 7,70 (m, 2 H), 7,59 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,55 – 7,46 (m, 2 H), 7,27 – 7,21 (m, 1 H), 7,06 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,00 (dd, 1 H, J = 14,8, 1,4 Hz), 4,86 (d, 1 H, J = 14,6 Hz), 3,12 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 466,2 (M^++1).

Ví dụ 48: Hợp chất 11220, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit

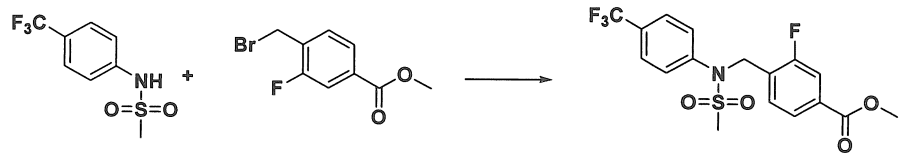
Bước 1: N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của 4-(triflometyl)anilin (1,000 g, 6,206 mmol), pyridin (0,551 ml, 6,827 mmol) và metansunfonyl clorua (0,580 ml, 7,447 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

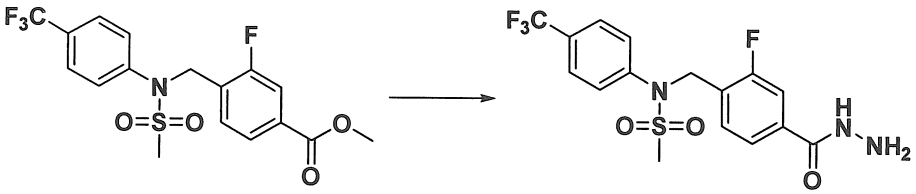
rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 1,200 g, 80,8%, dầu màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(4-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,090 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,100 g, 2,508 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,568 g, 2,299 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 3-flo-4-((N-(4-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,630 g, 74,4%),

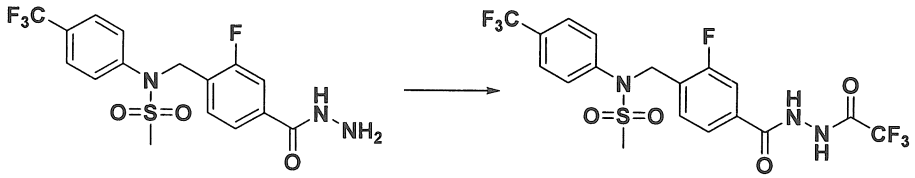
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(4-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,630 g, 1,554 mmol) và hydrazin hydrat (0,778 g, 15,542 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 120°C trong 1 giờ, và được làm mát về 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

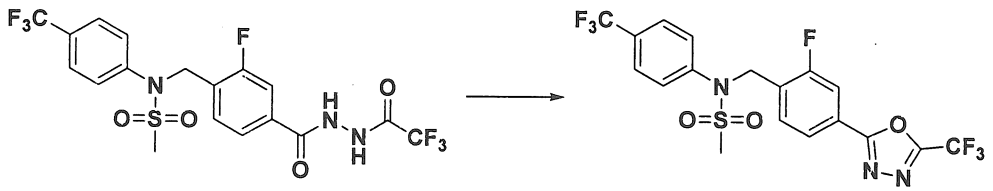
hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,600 g, 95,2%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,240 g, 0,592 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,091 ml, 0,651 mmol) và trietylamin (0,123 ml, 0,888 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,180 g, 60,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11220



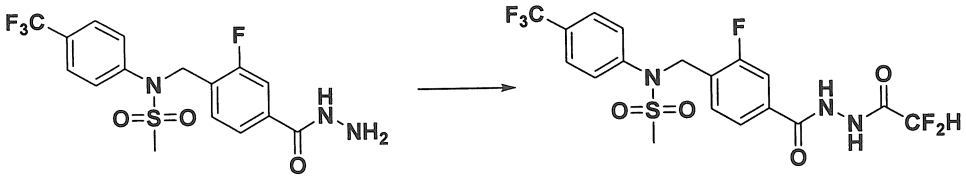
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,180 g, 0,359 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,128 g, 0,539 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 74,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,72 – 7,60 (m, 3 H), 7,52 – 7,45 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 484,4 (M^++1).

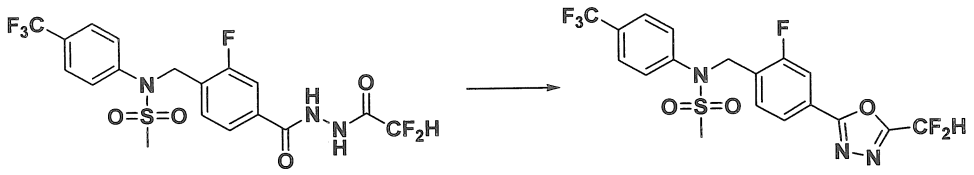
Ví dụ 49: Hợp chất 11221, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,240 g, 0,592 mmol), anhydrit difloaxetic (0,077 ml, 0,710 mmol) và trietylamin (0,123 ml, 0,888 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,140 g, 48,9%, chất rắn màu vàng).

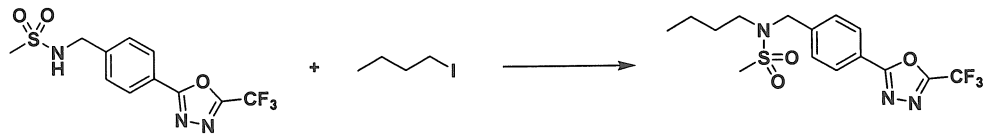
Bước 2: Hợp chất 11221



Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,140 g, 0,365 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,131 g, 0,548 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,092 g, 54,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,70 – 7,60 (m, 3 H), 7,52 – 7,44 (m, 2 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 466,3 (M^++1).

Ví dụ 50: Hợp chất 11222, N-butyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit



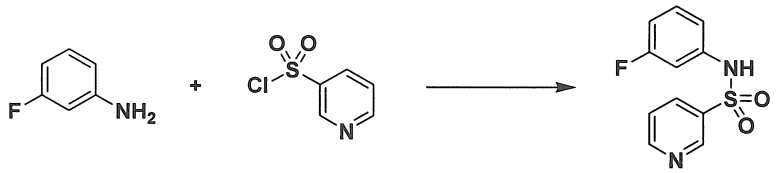
Natri hydrua (60,00%, 0,016 g, 0,405 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit (0,100 g, 0,311 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 1-iodobutan (0,063 g, 0,342 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 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 = 0-25%) để thu được sản phẩm thô mà sau đó được sắc ký lại (SiO_2, cột 4 g; axetonitril/dung dịch axit formic 1% = 5-50%) để thu được N-butyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 29,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 – 8,06 (m, 2 H), 7,61 – 7,53 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 3,27 – 3,12 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 1,47 (ddt, 2H, *J* = 9,3, 7,7, 3,4 Hz), 1,28 – 1,21 (m, 2 H), 0,84 (t, 3 H, *J* = 7,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 378,3 (M^++1).

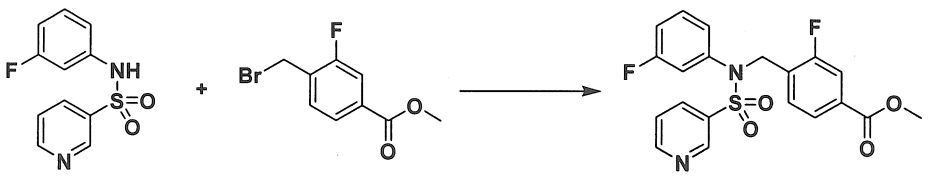
Ví dụ 51: Hợp chất 11225, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit

Bước 1: N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit



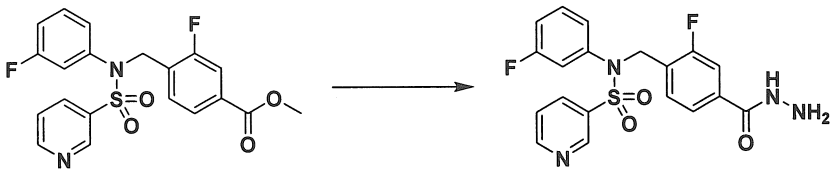
Trietylamin (1,622 ml, 11,699 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3-floanilin (1,000 g, 8,999 mmol) trong diclorometan (14 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với pyridin-3-sunfonyl clorua (1,758 g, 9,899 mmol), và được khuấy bổ sung 24 giờ ở cùng nhiệt độ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,900 g, 83,7%).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)pyridin-3-sunfonamido)metyl)benzoat



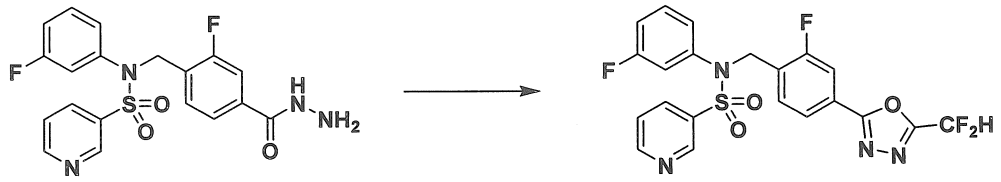
Natri hydrua (60,00%, 0,076 g, 1,903 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit (0,400 g, 1,586 mmol) trong N,N-dimetylformamit (6 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,411 g, 1,665 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 N 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 = 0-40%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)pyridin-3-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 37,7%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)pyridin-3-sunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,598 mmol) và hydrazin hydrat (0,057 g, 1,793 mmol) trong etanol (6 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,220 g, 88,0%).

Bước 4: Hợp chất 11225

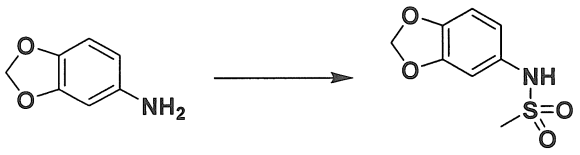


Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit (0,040 g, 0,096 mmol) và trietylamin (0,017 ml, 0,124 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,012 ml, 0,115 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 76,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,6 Hz), 8,87 (dd, 1 H, J = 2,4, 0,8 Hz), 8,11 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,4, 1,6 Hz), 7,91 – 7,78 (m, 2 H), 7,78 – 7,69 (m, 2 H), 7,68 (s, 0,25H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,44 (s, 0,25H), 7,39 (td, 1H, J = 8,2, 6,6 Hz), 7,24 – 7,11 (m, 2 H), 7,06 (ddd, 1H, J = 8,0, 2,0, 0,9 Hz), 5,08 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 480,1 (M^++1).

Ví dụ 52: Hợp chất 11226, N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

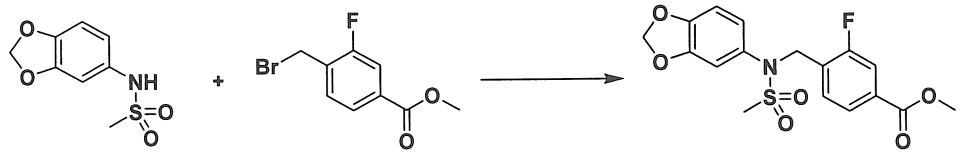
Bước 1: N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metansulfonamit



Trietylamin (1,314 ml, 9,479 mmol) được bổ sung vào dung dịch của benzo[d][1,3]dioxol-5-amin (1,000 g, 7,292 mmol) trong diclorometan (14 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản

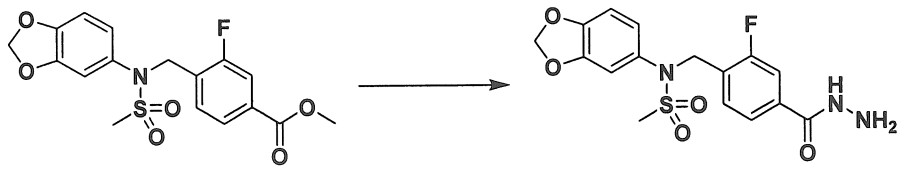
ứng được xử lý với metansunfonyl clorua (0,621 ml, 8,021 mmol), và được khuấy bổ sung 24 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metansulfonamit, 1,400 g, 89,2%, light chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 4-((N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Natri hydrua (60,00%, 0,067 g, 1,673 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metansulfonamit (0,300 g, 1,394 mmol) trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,362 g, 1,464 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 N 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 = 0-50%) để thu được metyl 4-((N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,210 g, 39,5%).

Bước 3: N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,210 g, 0,551 mmol) và hydrazin hydrat (0,053 g, 1,652 mmol) trong etanol (6 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,190 g, 90,5%).

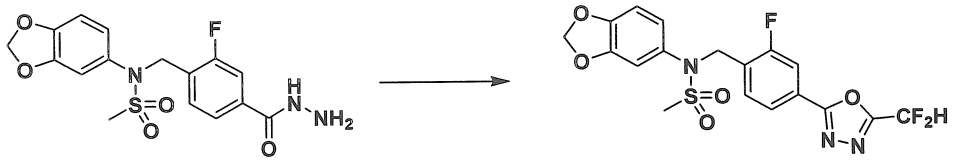
Bước 4: Hợp chất 11226



Dung dịch của N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,055 g, 0,144 mmol) và trietylamin (0,026 ml, 0,187 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit trifloaxetic (0,021 ml, 0,159 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-40%) để thu được N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 60,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 – 7,80 (m, 2 H), 7,72 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,99 – 6,86 (m, 2 H), 6,06 (s, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 3,15 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 460,2 (M^++1).

Ví dụ 53: Hợp chất 11227, N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

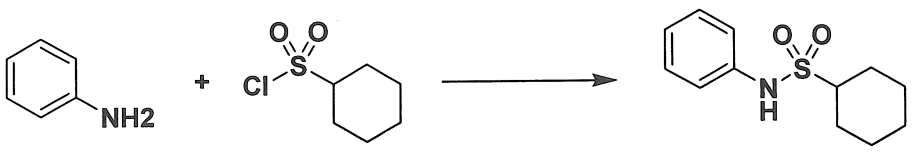


Dung dịch của N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,055 g, 0,144 mmol) và trietylamin (0,026 ml, 0,187 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,019 ml, 0,173 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-40%) để thu được N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 55,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,82 (dd, 1 H, J = 10,3, 1,6 Hz), 7,71 (t, 1 H, J = 6,8 Hz), 7,69 (s, 0,25H), 7,57 (d, 0,5H), 7,44 (s, 0,25H), 7,10 (s, 1 H), 6,96 – 6,85 (m, 2 H), 6,06 (s, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 3,14 (d, 3 H, J = 0,7 Hz); **LRMS** (ES) m/z 442,2 (M^++1).

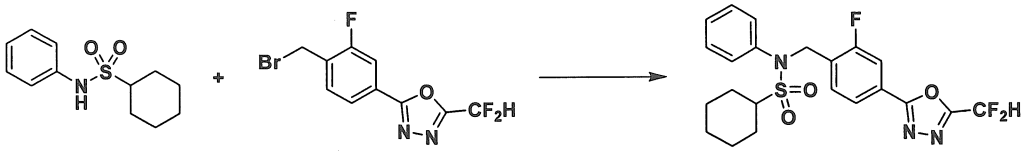
Ví dụ 54: Hợp chất 11229, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylxyclohexansulfonamit

Bước 1: N-phenylxyclohexansulfonamit



Hỗn hợp của anilin (0,500 g, 5,369 mmol) và pyridin (0,520 ml, 6,443 mmol) trong diclorometan (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với xyclohexansunfonyl clorua (1,079 g, 5,906 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong additional 2 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 axit clohydric 0,1 N, 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-phenylxyclohexansulfonamit, 1,400 g, 109,0%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 11229

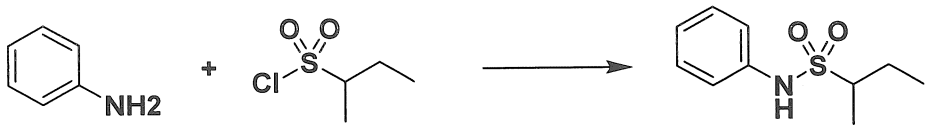


Hỗn hợp của 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,154 mmol) và N-phenylxyclohexansulfonamit (0,040 g, 0,169 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với NaH (60,00%, 0,007 g, 0,185 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong additional 12 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 = 0-20%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylxyclohexansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 97,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 – 7,86 (m, 1 H), 7,74 – 7,69 (m, 2 H), 7,35 – 7,27 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 52,0 Hz), 5,08 (brs, 2H), 3,05 – 3,00 (m, 1 H), 2,23 – 2,14 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 1,72 – 1,66 (m, 4H), 1,28 – 1,24 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 466,30 (M^++1).

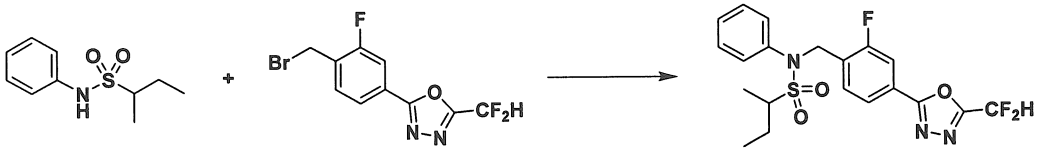
Ví dụ 55: Hợp chất 11230, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylbutan-2-sulfonamit

Bước 1: N-phenylbutan-2-sulfonamit



Hỗn hợp của anilin (0,078 ml, 0,859 mmol) và pyridin (0,083 ml, 1,031 mmol) trong diclorometan (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với butan-2-sunfonyl clorua (0,148 g, 0,945 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ 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 axit clohydric 0,1 N, 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 N-phenylbutan-2-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,160 g, 87,3%).

Bước 2: Hợp chất 11230

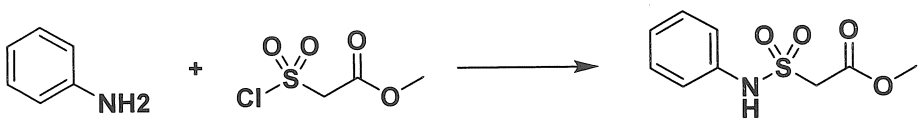


Dung dịch của 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,154 mmol) và N-phenylbutan-2-sulfonamit (0,036 g, 0,169 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri hydrua (60,00%, 0,007 g, 0,185 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 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 axit clohydric 0,1 N, 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 = 0-20%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylbutan-2-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,045 g, 64,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 – 7,86 (m, 1 H), 7,74 – 7,69 (m, 2 H), 7,35 – 7,27 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, *J* = 52,0 Hz), 5,11- 5,08 (m, 2 H), 3,09 – 3,04 (m, 1 H), 2,13 – 2,07 (m, 1 H), 1,74 – 1,64 (m, 1 H), 1,44 (d, 3 H, *J* = 8,0 Hz), 1,03 (t, 3 H, *J* = 8,0 Hz); **LRMS** (ES) m/z m/z 440,23 (M^++1).

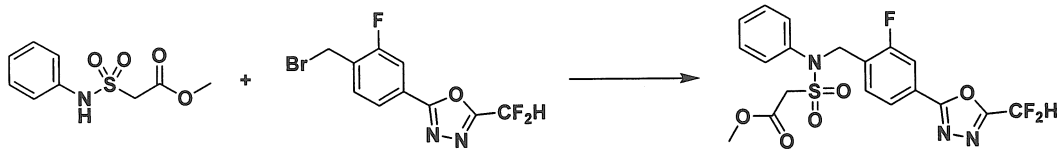
Ví dụ 56: Hợp chất 11231, metyl 2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylsulfamoyl)axetat

Bước 1: metyl 2-(N-phenylsulfamoyl)axetat



Hỗn hợp của anilin (0,147 ml, 1,611 mmol) và pyridin (0,156 ml, 1,933 mmol) trong diclorometan (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 2-(clorosunfonyl)axetat (0,306 g, 1,772 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ 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 axit clohydric 0,1 N, 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, (metyl 2-(N-phenylsulfamoyl)axetat, 0,300 g, 75,3%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 11231



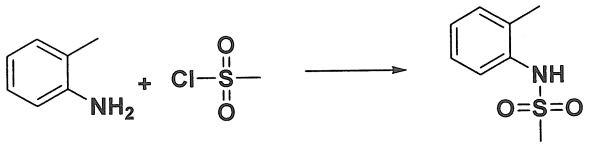
Dung dịch của 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,050 g, 0,154 mmol), metyl 2-(N-phenylsulfamoyl)axetat (0,039 g, 0,169 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,007 g, 0,185 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 0,1 N, 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 = 0-20%) để thu được metyl 2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylsulfamoyl)axetat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,035 g, 50,0%),

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 – 7,87 (m, 1 H), 7,72 – 7,66 (m, 2 H), 7,47 – 7,45 (m, 2 H), 7,40 – 7,28 (m, 3 H), 6,91 (t, 1 H, J = 52,0 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 454,27 (M^+-1).

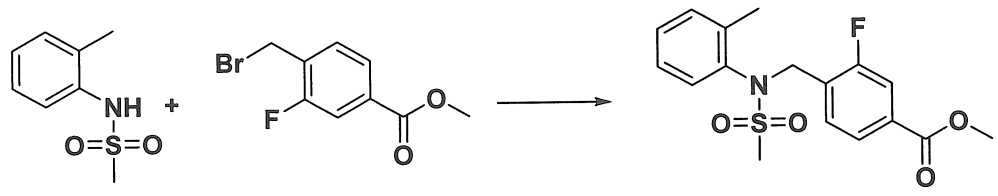
Ví dụ 57: Hợp chất 11248, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(o-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của o-toluidin (1,000 g, 9,332 mmol), pyridin (0,829 ml, 10,265 mmol) và metansunfonyl clorua (0,873 ml, 11,198 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 axit clohydric 1 N, 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-(o-tolyl)metansulfonamit, 0,910 g, 52,6%, chất rắn màu vàng).

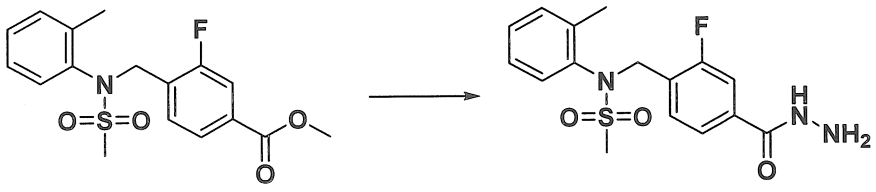
Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(o-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(o-tolyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,699 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,130 g, 3,239 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,734 g, 2,969 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được

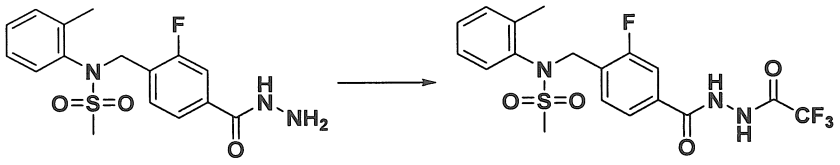
chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(o-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,610 g, 64,3%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(o-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,610 g, 1,736 mmol) và hydrazin hydrat (0,869 g, 17,360 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit, 0,530 g, 86,9%, chất rắn màu vàng).

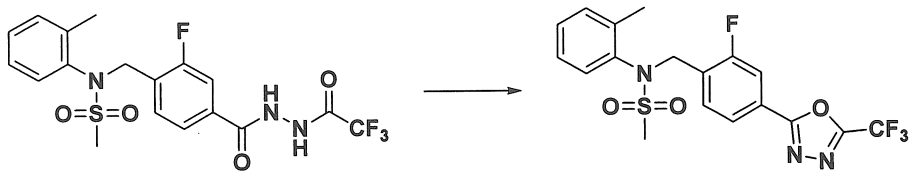
Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit (0,260 g, 0,740 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,113 ml, 0,814 mmol) và trietylamin (0,154 ml, 1,110 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit, 0,190 g, 57,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11248

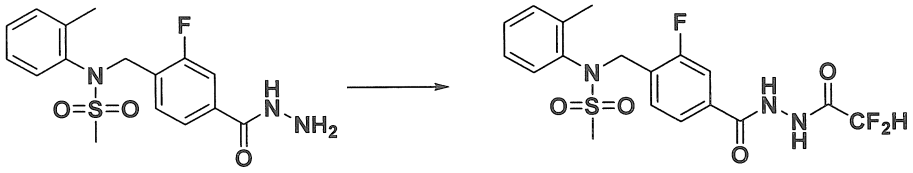


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit (0,190 g, 0,425 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,152 g, 0,637 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 54,8%).

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1 H, J = 8,1, 2,0 Hz), 7,80 – 7,72 (m, 1 H), 7,61 – 7,51 (m, 1 H), 7,28 – 7,15 (m, 4H), 4,92 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 430,3 (M^++1).

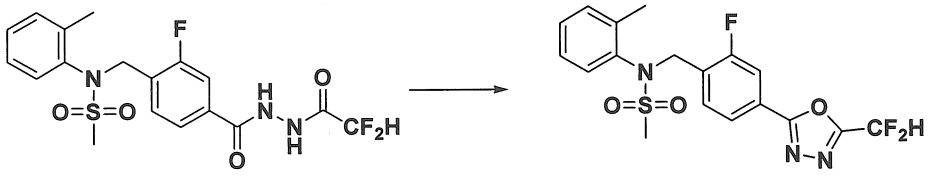
Ví dụ 58: Hợp chất 11249, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit (0,260 g, 0,740 mmol), anhydrit difloaxetic (0,097 ml, 0,888 mmol) và trietylamin (0,205 ml, 1,480 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit, 0,180 g, 56,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11249

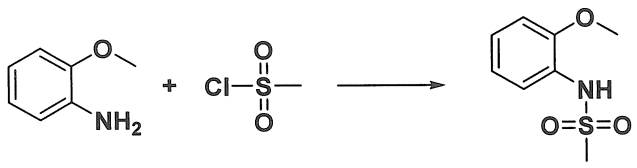


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit (0,180 g, 0,419 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,150 g, 0,629 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(o-tolyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 63,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1 H, J = 9,7, 1,7 Hz), 7,57 – 7,47 (m, 1 H), 7,27 – 7,15 (m, 4H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 4,91 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 412,3 (M^++1).

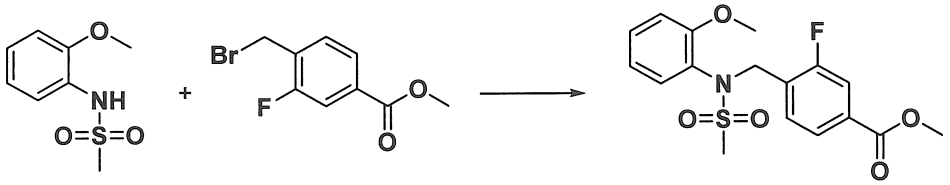
Ví dụ 59: Hợp chất 11250, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của 2-methoxyanilin (1,000 g, 8,120 mmol), pyridin (0,721 ml, 8,931 mmol) và metansunfonyl clorua (0,759 ml, 9,743 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 axit clohydric 1 N, 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-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,920 g, 56,3%, chất rắn màu nâu).

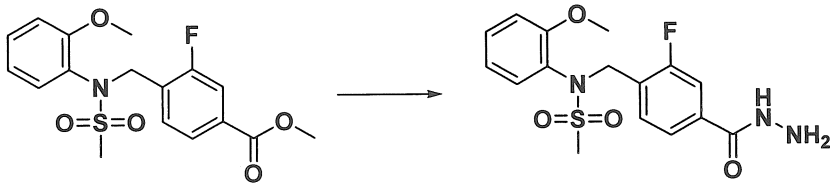
Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,485 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,119 g, 2,982 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,675 g, 2,733 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn

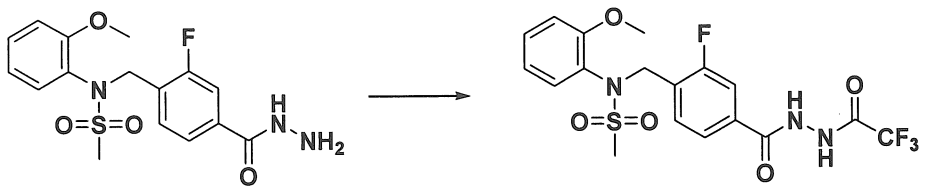
hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,630 g, 69,0%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,630 g, 1,715 mmol) và hydrazin hydrat (0,858 g, 17,148 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 120°C trong 1 giờ, và được làm mát về 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,520 g, 82,5%, chất rắn màu vàng).

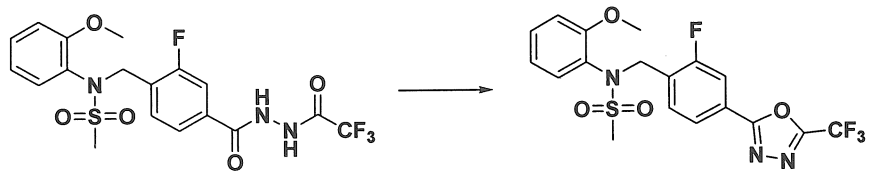
Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,260 g, 0,708 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,108 ml, 0,778 mmol) và trietylamin (0,147 ml, 1,062 mmol) trong diclorometan (10 ml)

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,210 g, 64,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11250

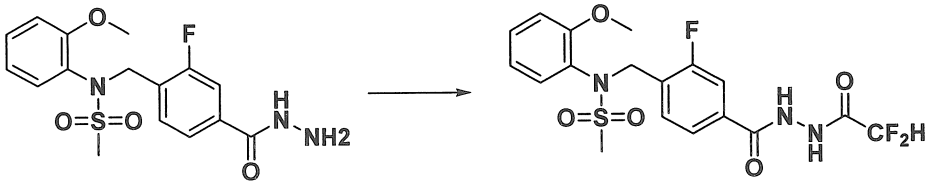


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,210 g, 0,453 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,162 g, 0,680 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 64,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,80 – 7,67 (m, 2 H), 7,36 – 7,26 (m, 1 H), 7,24 – 7,15 (m, 1 H), 7,02 – 6,94 (m, 1 H), 6,93 – 6,82 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 3,94 (d, 3 H, J = 0,9 Hz), 3,04 (d, 3 H, J = 1,0 Hz); **LRMS** (ES) m/z 446,0 (M^++1).

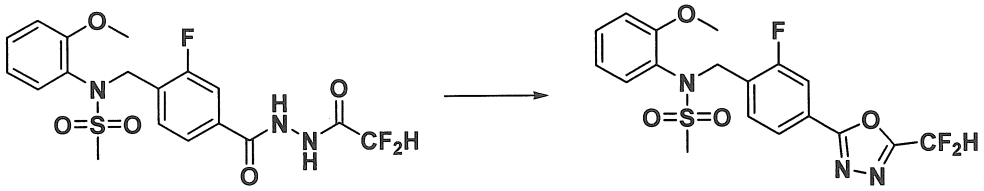
Ví dụ 60: Hợp chất 11251, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,260 g, 0,708 mmol), anhydrit difloaxetic (0,092 ml, 0,849 mmol) và trietylamin (0,196 ml, 1,415 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit, 0,210 g, 66,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11251



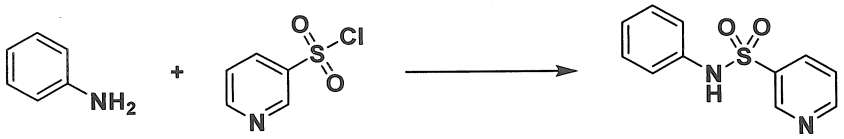
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,210 g, 0,471 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,169 g, 0,707 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-

2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,126 g, 62,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,83 (m, 1 H), 7,77 – 7,66 (m, 2 H), 7,36 – 7,26 (m, 1 H), 7,22 – 7,15 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,2 H), 7,00 – 6,94 (m, 1 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,91 – 6,83 (m, 1 H), 6,79 (s, 0,2 H), 4,97 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 428,1 (M^++1).

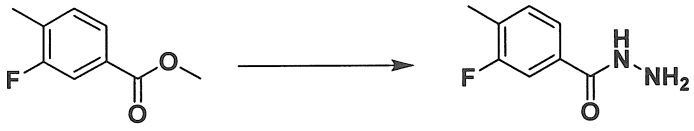
Ví dụ 61: Hợp chất 11252, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit

Bước 1: N-phenylpyridin-3-sulfonamit



Dung dịch của pyridin-3-sunfonyl clorua (2,002 g, 11,275 mmol) và pyridin (1,274 g, 16,107 mmol) trong diclorometan (14 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với anilin (1,000 g, 10,738 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-phenylpyridin-3-sulfonamit, 2,300 g, 91,4%, chất rắn màu cam).

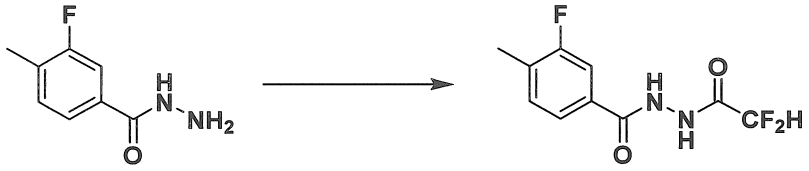
Bước 2: 3-flo-4-metylbenzohydrazit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-metylbenzoat (10,000 g, 59,464 mmol) và hydrazin hydrat (9,526 g, 297,318 mmol) trong etanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, rồi được làm mát về nhiệt

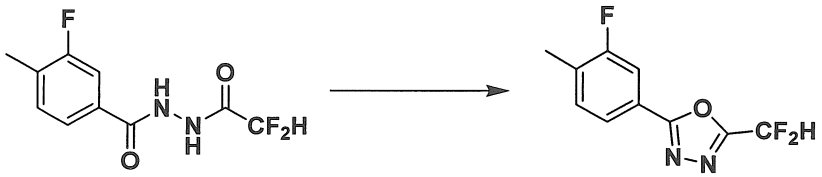
độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được 3-flo-4-metylbenzohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (9,500 g, 95,0%).

Bước 3: N'-(2,2-difloaxetyl)-3-flo-4-metylbenzohydrazit



Dung dịch của 3-flo-4-metylbenzohydrazit (4,000 g, 23,785 mmol) và trietylamin (4,286 ml, 30,921 mmol) trong tetrahydrofuran (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (3,105 ml, 28,543 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, và được làm mát về 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, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N'-(2,2-difloaxetyl)-3-flo-4-metylbenzohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (4,900 g, 83,7%).

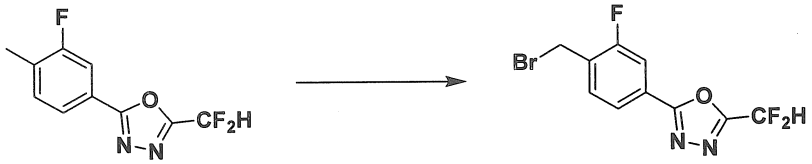
Bước 4: 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol



Hỗn hợp của N'-(2,2-difloaxetyl)-3-flo-4-metylbenzohydrazit (4,800 g, 19,497 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 3,563 g, 20,472 mmol) trong tetrahydrofuran (25 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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

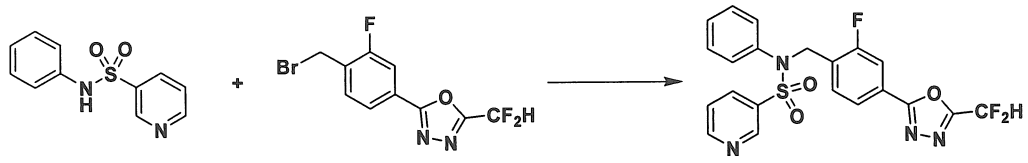
cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu trắng (2,830 g, 63,6%).

Bước 5: 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Hỗn hợp của 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol (2,830 g, 12,403 mmol), 1-bromopyrrolidine-2,5-dion (NBS, 2,317 g, 13,023 mmol) và Azobisisobutyronitril (AIBN, 0,102 g, 0,620 mmol) trong diclorometan (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu trắng (2,900 g, 76,1%).

Bước 6: Hợp chất 11252

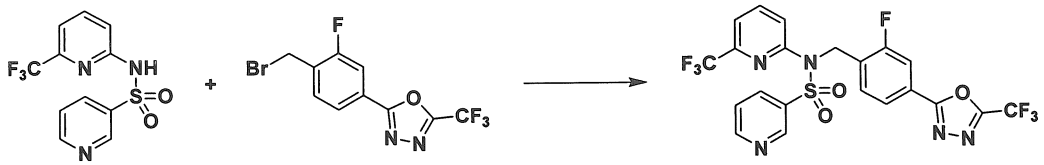


Natri hydrua (60,00%, 0,007 g, 0,179 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-phenylpyridin-3-sulfonamit (0,035 g, 0,149 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,048 g, 0,157 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp

được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 80,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 – 8,85 (m, 2 H), 7,96 – 7,84 (m, 2 H), 7,74 – 7,66 (m, 2 H), 7,52 – 7,46 (m, 1 H), 7,35 – 7,24 (m, 3 H), 7,05 (ddd, 2H, J = 6,7, 3,1, 1,1 Hz), 7,04 – 6,76 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 461,0 (M^++1).

Ví dụ 62: Hợp chất 11253, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit

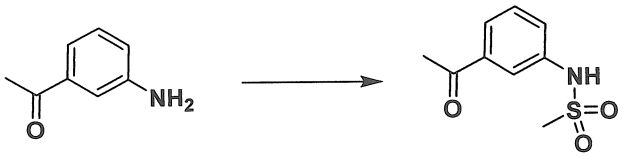


Natri hydrua (60,00%, 0,007 g, 0,178 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit (0,045 g, 0,148 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,051 g, 0,156 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N 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 = 0-60%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)pyridin-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,045 g, 55,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,87 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,6 Hz), 8,02 (dt, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,90 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,82 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,79 – 7,71 (m, 2 H), 7,63 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,54 – 7,47 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 546,18 (M^+-1).

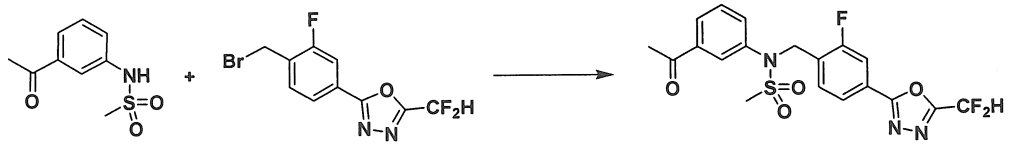
Ví dụ 63: Hợp chất 11254, N-(3-axetylphenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(3-axetylphenyl)metansulfonamit



Trietylamin (1,333 ml, 9,618 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 1-(3-aminophenyl)etan-1-on (1,000 g, 7,398 mmol) trong diclorometan (14 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metansunfonyl clorua (0,630 ml, 8,138 mmol), và được khuấy bổ sung 24 giờ ở cùng nhiệt độ. 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, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(3-axetylphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,750 g, 47,5%).

Bước 2: Hợp chất 11254



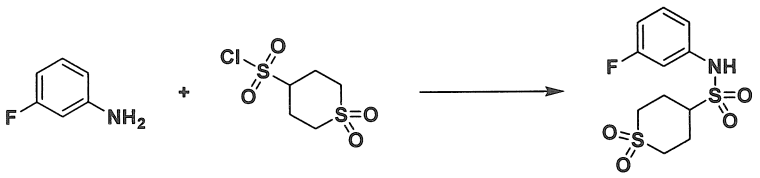
Natri hydrua (60,00%, 0,007 g, 0,169 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(3-axetylphenyl)metansulfonamit (0,030 g, 0,141 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,045 g, 0,148 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N 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 = 0-40%) để thu

được N-(3-axetylphenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,030 g, 48,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (t, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,89 – 7,82 (m, 2 H), 7,72 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,64 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,52 (ddd, 1H, J = 8,0, 2,3, 1,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,89 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,04 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 438,16 (M^+-1).

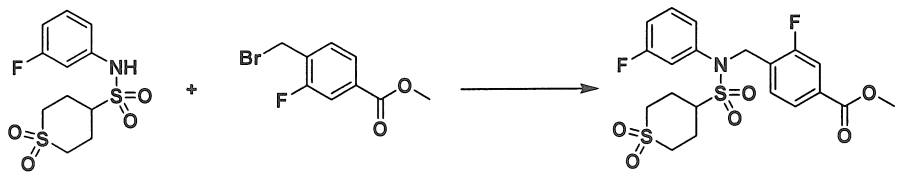
Ví dụ 64: Hợp chất 11255, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



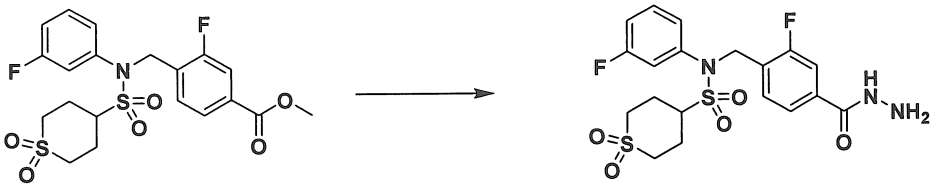
Trietylamin (0,162 ml, 1,170 mmol) được bổ sung vào dung dịch của anilin (0,100 g, 0,900 mmol) trong diclorometan (4 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với tetrahydro-2H-thiopyran-4-sunfonyl clorua 1,1-dioxit (0,209 g, 0,900 mmol), và được khuấy bổ sung trong 25 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 90,4%).

Bước 2: metyl 3-flo-4-(((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



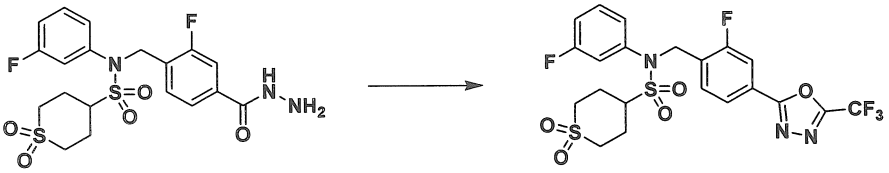
Natri hydrua (60,00%, 0,041 g, 1,032 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,244 g, 0,794 mmol) trong N,N-dimetylformamit (6 ml) ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,216 g, 0,873 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 N 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 metyl 3-flo-4-(((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,220 g, 58,5%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-(((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,220 g, 0,465 mmol) và hydrazin hydrat (0,074 g, 2,323 mmol) trong etanol (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 90,9%).

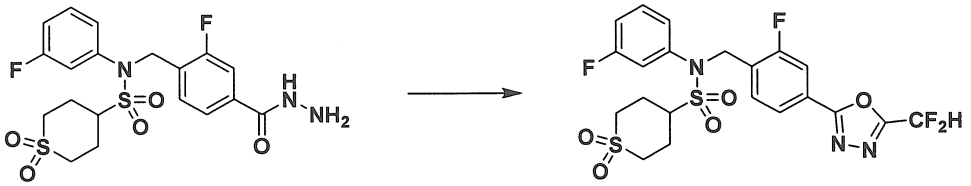
Bước 4: Hợp chất 11255



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,070 g, 0,148 mmol) và trietylamin (0,027 ml, 0,192 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit trifloaxetic (0,022 ml, 0,163 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 79,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,85 (dd, 1 H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,51 – 7,39 (m, 2 H), 7,35 – 7,30 (m, 1 H), 7,22 – 7,15 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,76 (t, 1 H, J = 11,7 Hz), 3,51 – 3,43 (m, 2 H), 3,37 – 3,29 (m, 2 H), 3,23 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 2,18 (q, 2H, J = 12,6 Hz); **LRMS** (ES) m/z 552,3 (M^++1).

Ví dụ 65: Hợp chất 11256, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



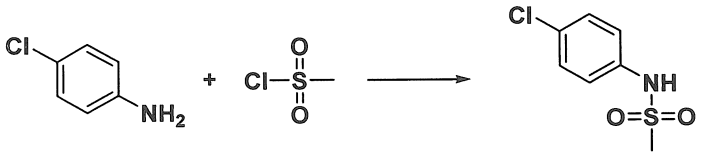
Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,070 g, 0,148 mmol) và trietylamin (0,027 ml, 0,192 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt

độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,019 ml, 0,177 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về 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. 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 88,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,82 (dd, 1 H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,68 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,65 (s, 0,25H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,49 (m, 0,25H), 7,49 – 7,37 (m, 2 H), 7,33 (dd, 1 H, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,19 (td, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 5,17 (s, 2 H), 3,75 (t, 1 H, J = 11,8 Hz), 3,53 – 3,41 (m, 2 H), 3,36 – 3,28 (m, 2 H), 3,23 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 2,18 (q, 2H, J = 12,6 Hz); **LRMS** (ES) m/z 534,3 (M^++1).

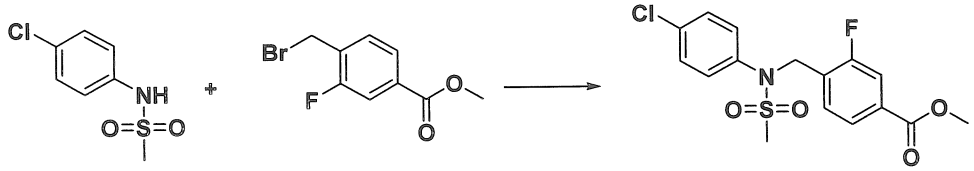
Ví dụ 66: Hợp chất 11271, N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-clorophenyl)metansulfonamit



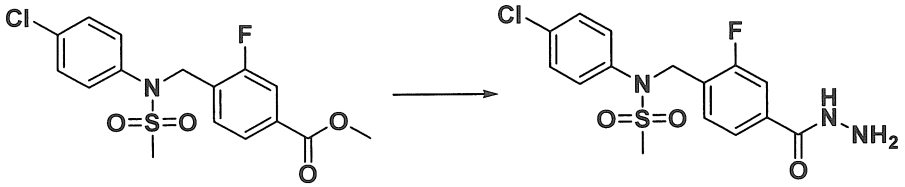
Dung dịch của 4-cloroanilin (1,000 g, 7,839 mmol), pyridin (0,696 ml, 8,623 mmol) và metansunfonyl clorua (0,733 ml, 9,407 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-clorophenyl)metansulfonamit, 0,950 g, 58,9%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: metyl 4-((N-(4-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



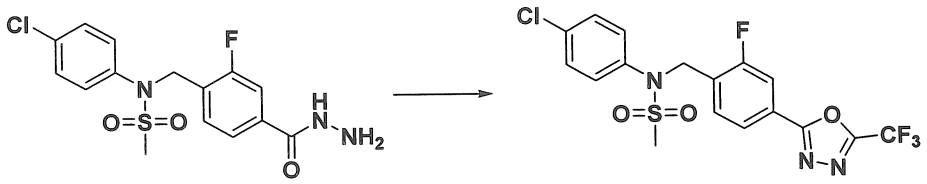
Dung dịch của N-(4-clorophenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,431 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,117 g, 2,917 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,661 g, 2,674 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 metyl 4-((N-(4-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,690 g, 76,3%).

Bước 3: N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,690 g, 1,856 mmol) và hydrazin hydrat (0,929 g, 18,558 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,580 g, 84,1%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11271

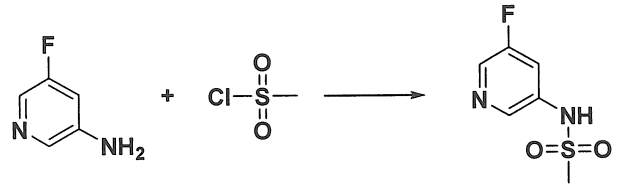


Dung dịch của N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,300 g, 0,807 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,123 ml, 0,888 mmol) và trietylamin (0,169 ml, 1,210 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit, 0,120 g, 33,1%, chất rắn màu trắng).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,67 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,38 – 7,29 (m, 2 H), 7,31 – 7,22 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 450,3 (M^++1).

Ví dụ 67: Hợp chất 11272, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit

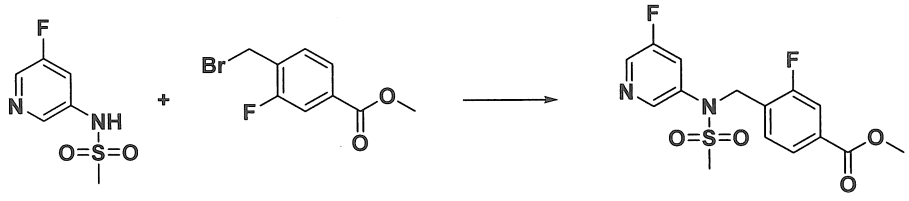
Bước 1: N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit



Dung dịch của 5-flopyridin-3-amin (1,000 g, 8,920 mmol), pyridin (0,792 ml, 9,812 mmol) và metansunfonyl clorua (0,834 ml, 10,704 mmol) trong diclorometan

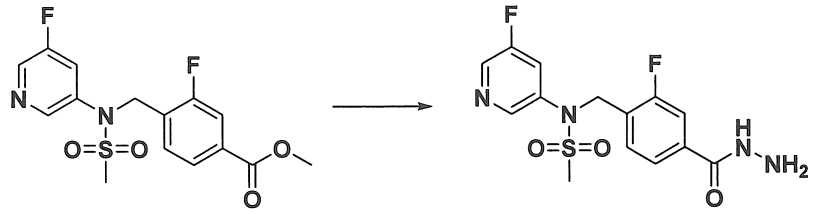
(20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch diclorometan bão hòa trong nước, và được sấy khô để thu được N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,890 g, 52,5%).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(5-flopyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit (0,380 g, 1,998 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,096 g, 2,398 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,543 g, 2,198 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 3-flo-4-((N-(5-flopyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,510 g, 71,6%).

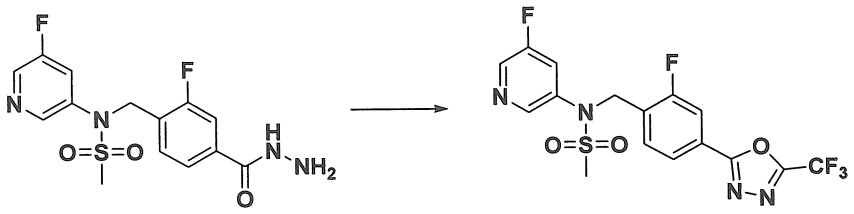
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(5-flopyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,510 g, 1,431 mmol) và hydrazin hydrat (0,716 g, 14,312 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,440 g, 86,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11272

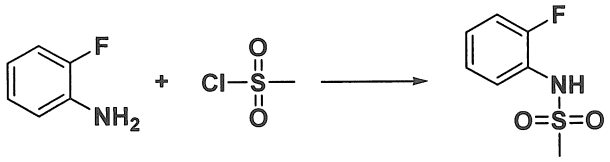


Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit (0,220 g, 0,617 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,094 ml, 0,679 mmol) và trietylamin (0,129 ml, 0,926 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp 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. Hợp chất mong muốn thu được mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,110 g, 41,0%, chất rắn màu vàng).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 – 8,42 (m, 2 H), 7,92 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,67 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,52 – 7,43 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 435,1 (M^++1).

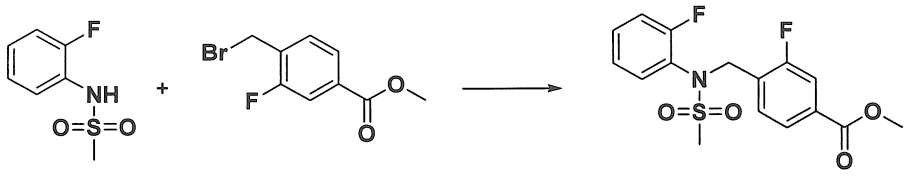
Ví dụ 68: Hợp chất 11273, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(2-flophenyl)metansulfonamit



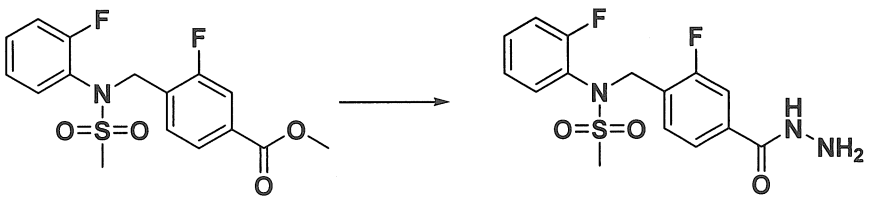
Dung dịch của 2-floanilin (1,000 g, 8,999 mmol), pyridin (0,799 ml, 9,899 mmol) và metansunfonyl clorua (0,841 ml, 10,799 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-(2-flophenyl)metansulfonamit, 0,900 g, 52,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(2-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



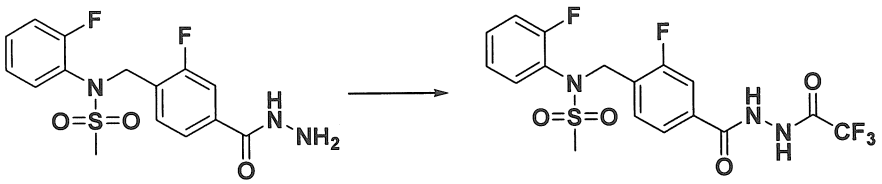
Dung dịch của N-(2-flophenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,643 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,127 g, 3,171 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,718 g, 2,907 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 metyl 3-flo-4-((N-(2-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,630 g, 67,1%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit



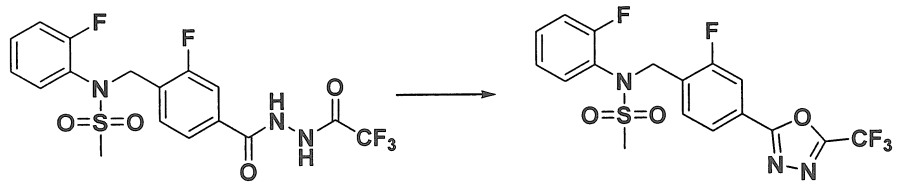
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(2-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,680 g, 1,914 mmol) và hydrazin hydrat (0,958 g, 19,136 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit, 0,590 g, 86,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit (0,290 g, 0,816 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,125 ml, 0,898 mmol) và trietylamin (0,170 ml, 1,224 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit, 0,210 g, 57,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11273

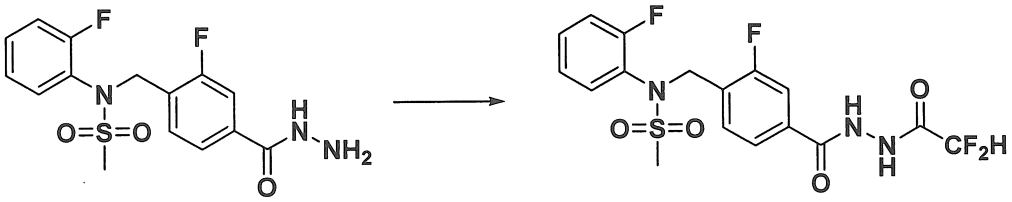


Dung dịch của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit (0,210 g, 0,465 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được xử lý với 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,166 g, 0,698 mmol), được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,150 g, 74,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,79 – 7,67 (m, 2 H), 7,41 – 7,30 (m, 1 H), 7,32 – 7,23 (m, 1 H), 7,22 – 7,07 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 434,0 (M^++1).

Ví dụ 69: Hợp chất 11274, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit

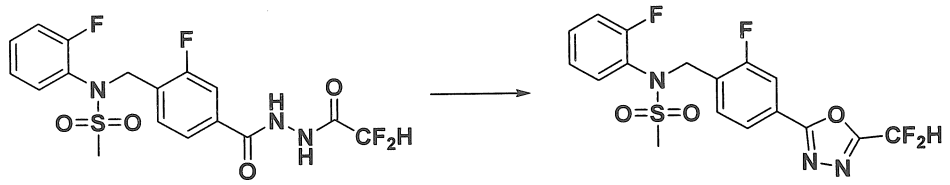
Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit (0,290 g, 0,816 mmol), anhydrit difloaxetic (0,098 ml, 0,898 mmol) và trietylamin (0,170 ml, 1,224 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần

tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit, 0,200 g, 56,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11274

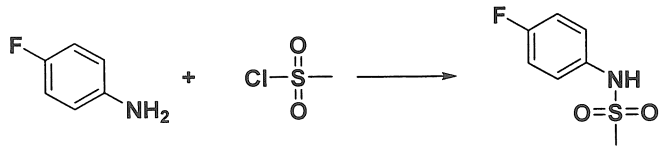


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,461 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,165 g, 0,692 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,110 g, 57,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,38 – 7,31 (m, 1 H), 7,30 – 7,24 (m, 1 H), 7,20 – 7,08 (m, 2 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 4,99 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 416,3 (M^++1).

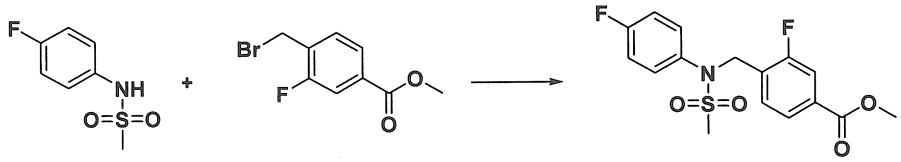
Ví dụ 70: Hợp chất 11275, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-flophenyl)metansulfonamit



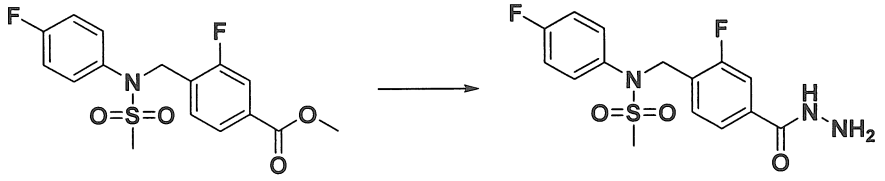
Dung dịch của 4-floanilin (1,000 g, 8,999 mmol), pyridin (0,799 ml, 9,899 mmol) và metansunfonyl clorua (0,841 ml, 10,799 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-flophenyl)metansulfonamit, 0,960 g, 56,4%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(4-flophenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,643 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,127 g, 3,171 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,718 g, 2,907 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,690 g, 73,5%).

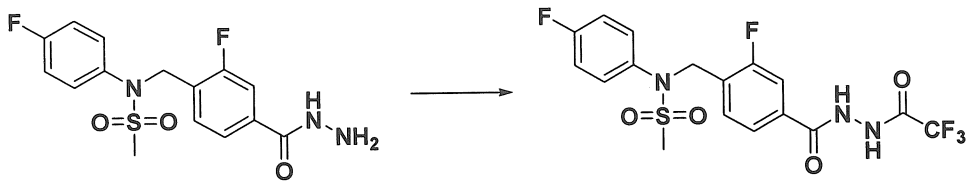
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,690 g, 1,942 mmol) và hydrazin

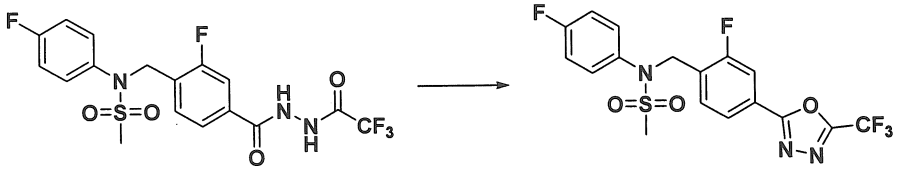
hydrat (0,972 g, 19,417 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit, 0,610 g, 88,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit (0,300 g, 0,844 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,129 ml, 0,929 mmol) và trietylamin (0,176 ml, 1,266 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit, 0,210 g, 55,1%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11275



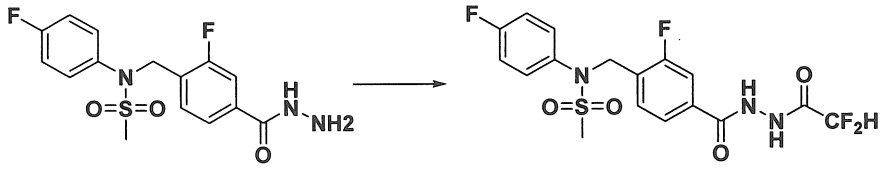
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit (0,210 g, 0,465 mmol) và 1-methoxy-N-

trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,166 g, 0,698 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,140 g, 69,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,35 – 7,23 (m, 2 H), 7,13 – 7,00 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 434,2 (M^++1).

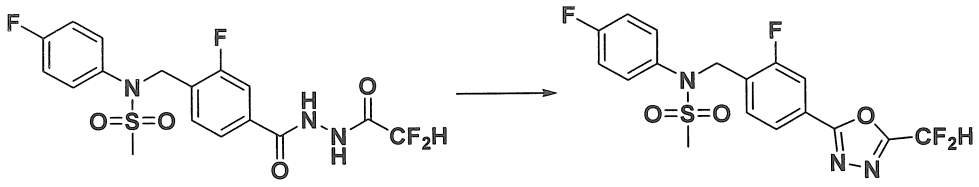
Ví dụ 71: Hợp chất 11276, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit (0,300 g, 0,844 mmol), anhydrit difloaxetic (0,101 ml, 0,929 mmol) và trietylamin (0,176 ml, 1,266 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit, 0,230 g, 62,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11276

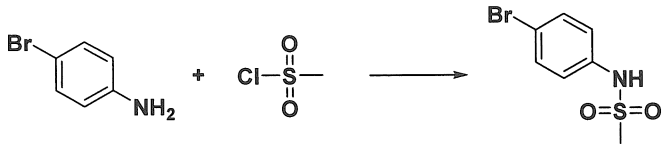


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit (0,230 g, 0,531 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,190 g, 0,796 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,140 g, 63,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,65 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,34 – 7,24 (m, 2 H), 7,11 – 7,00 (m, 2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 4,99 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 416,3 (M^++1).

Ví dụ 72: Hợp chất 11277, N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

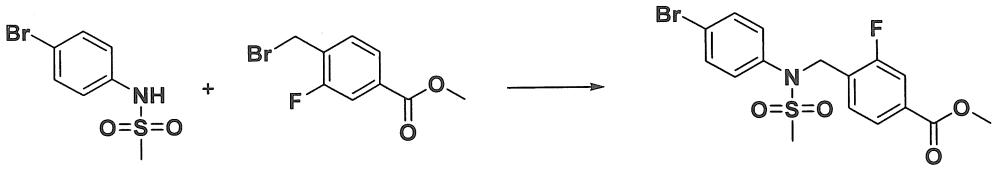
Bước 1: N-(4-bromophenyl)metansulfonamit



Dung dịch của 4-bromoanilin (1,000 g, 5,813 mmol), pyridin (0,516 ml, 6,395 mmol) và metansunfonyl clorua (0,544 ml, 6,976 mmol) trong diclorometan (10 ml)

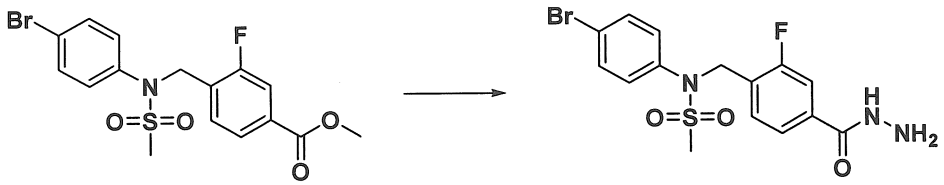
được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-bromophenyl)metansulfonamit, 0,960 g, 66,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 4-((N-(4-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của N-(4-bromophenyl)metansulfonamit (0,500 g, 1,999 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,096 g, 2,399 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,543 g, 2,199 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 4-((N-(4-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,680 g, 81,7%).

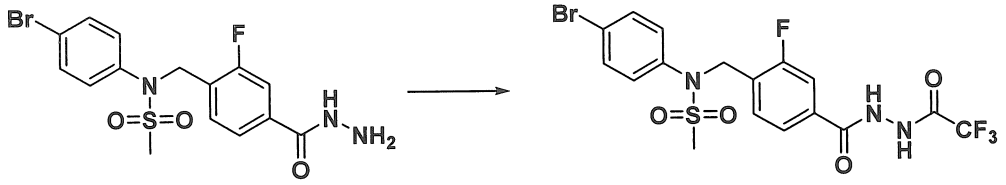
Bước 3: N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,680 g, 1,634 mmol) và hydrazin hydrat (0,818 g, 16,336 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn

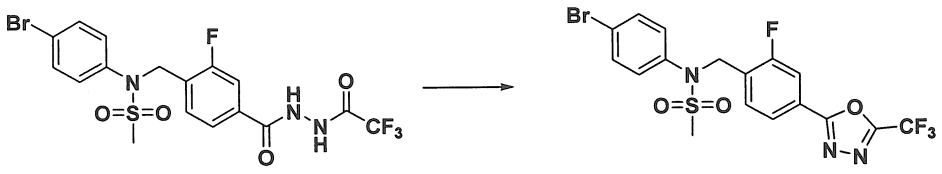
hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,650 g, 95,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,290 g, 0,697 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,108 ml, 0,766 mmol) và trietylamin (0,117 ml, 0,836 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,258 g, 72,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11277



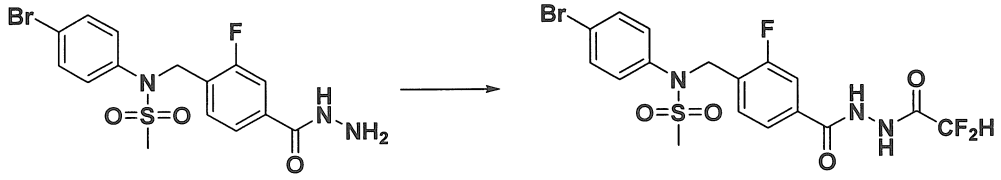
Dung dịch của N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,290 g, 0,566 mmol) và

1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,202 g, 0,849 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 150°C trong 30 phút, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,190 g, 67,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 – 7,85 (m, 1 H), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,71 – 7,62 (m, 1 H), 7,54 – 7,45 (m, 2 H), 7,24 – 7,17 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 496,2 (M^++1).

Ví dụ 73: Hợp chất 11278, N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

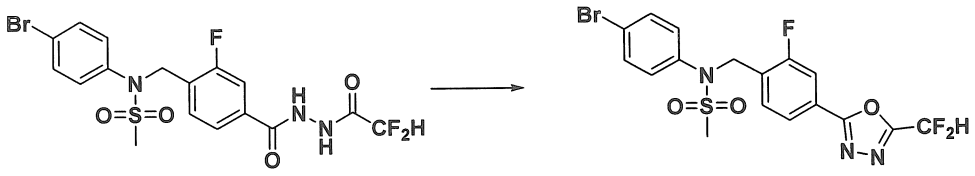
Bước 1: N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,300 g, 0,721 mmol), anhydrit difloaxetic (0,138 g, 0,793 mmol) và trietylamin (0,121 ml, 0,865 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-

difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit, 0,240 g, 67,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11278

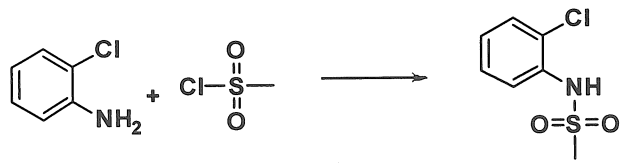


Hỗn hợp của N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit (0,240 g, 0,486 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,174 g, 0,728 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,150 g, 64,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,64 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,54 – 7,45 (m, 2 H), 7,25 – 7,16 (m, 2 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,01 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 476,2 (M^++1).

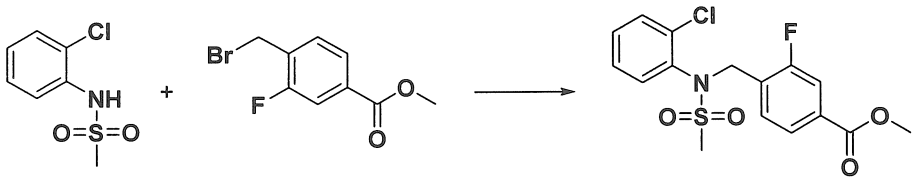
Ví dụ 74: Hợp chất 11279, N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(2-clorophenyl)metansulfonamit



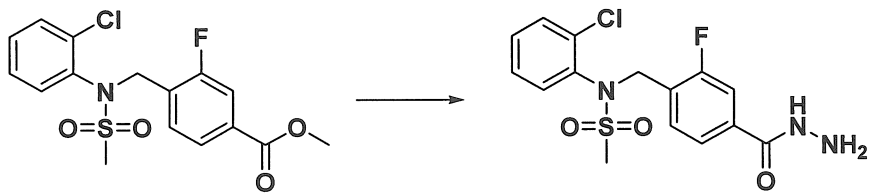
Dung dịch của 2-cloroanilin (1,000 g, 7,839 mmol), pyridin (0,696 ml, 8,623 mmol) và metansunfonyl clorua (0,733 ml, 9,407 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-(2-clorophenyl)metansulfonamit, 0,940 g, 58,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 4-((N-(2-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



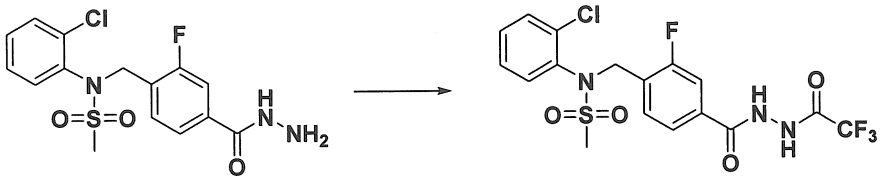
Dung dịch của N-(2-clorophenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,431 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,117 g, 2,917 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,661 g, 2,674 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 metyl 4-((N-(2-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,640 g, 70,8%).

Bước 3: N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



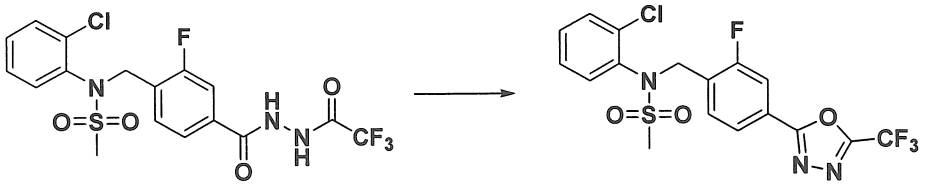
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(2-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,640 g, 1,721 mmol) và hydrazin hydrat (0,862 g, 17,213 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,580 g, 90,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,290 g, 0,780 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,121 ml, 0,858 mmol) và trietylamin (0,130 ml, 0,936 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,200 g, 54,8%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11279

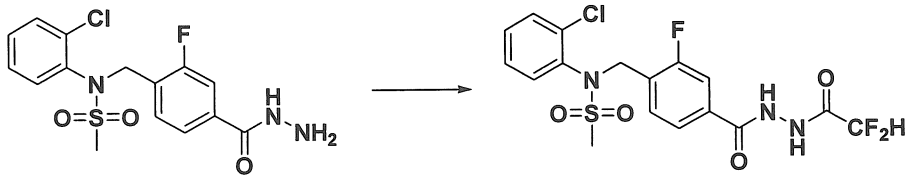


Hỗn hợp của N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,428 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,153 g, 0,641 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,120 g, 65,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 – 7,66 (m, 2 H), 7,52 – 7,44 (m, 1 H), 7,36 – 7,17 (m, 3 H), 5,04 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 450,0 (M^++1).

Ví dụ 75: Hợp chất 11280, N-(2-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

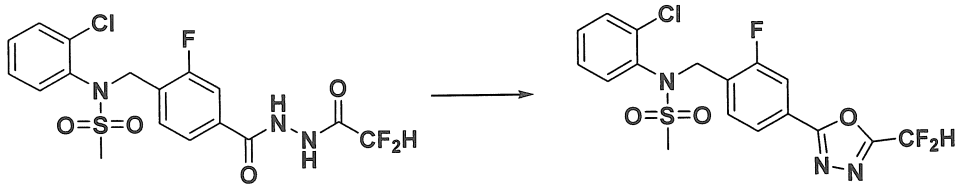
Bước 1: N-(2-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,290 g, 0,780 mmol), anhydrit difloaxetic (0,093 ml, 0,858 mmol) và trietylamin (0,130 ml, 0,936 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử

dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit, 0,220 g, 62,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11280

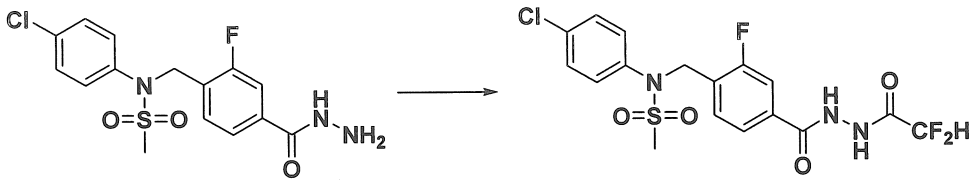


Hỗn hợp của N-(2-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit (0,220 g, 0,489 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,175 g, 0,734 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 61,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,82 (m, 1 H), 7,78 – 7,62 (m, 2 H), 7,53 – 7,43 (m, 1 H), 7,36 – 7,26 (m, 1 H), 7,26 – 7,17 (m, 2 H), 7,06 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 432,2 (M^++1).

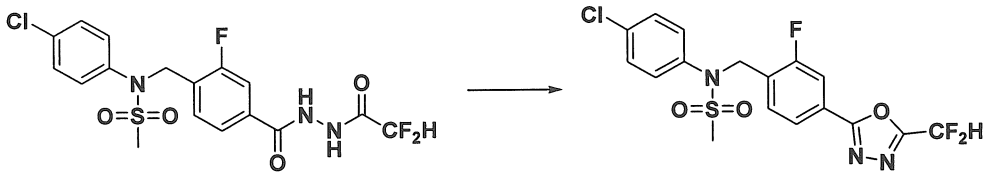
Ví dụ 76: Hợp chất 11281, N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,300 g, 0,807 mmol), anhydrit difloaxetic (0,097 ml, 0,888 mmol) và trietylamin (0,135 ml, 0,968 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit, 0,240 g, 66,1%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11281

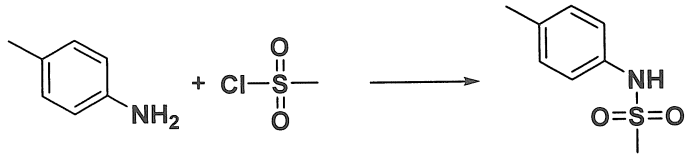


Hỗn hợp của N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)metansulfonamit (0,240 g, 0,534 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,191 g, 0,800 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 = 0-40%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,140 g, 60,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 – 7,85 (m, 1 H), 7,80 – 7,72 (m, 1 H), 7,65 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,37 – 7,30 (m, 2 H), 7,30 – 7,22 (m, 2 H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,01 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 432,2 (M^++1).

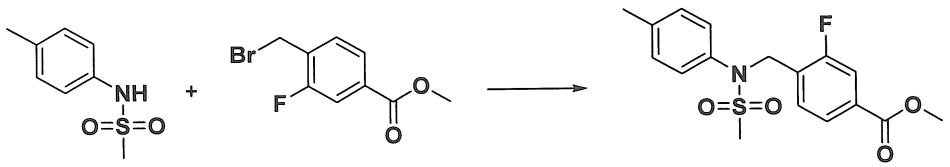
Ví dụ 77: Hợp chất 11282, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(p-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của p-toluidin (1,000 g, 9,332 mmol), pyridin (0,829 ml, 10,265 mmol) và metansunfonyl clorua (0,873 ml, 11,198 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 axit clohydric 1 N, 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-(p-tolyl)metansulfonamit, 1,100 g, 63,6%, chất rắn màu vàng).

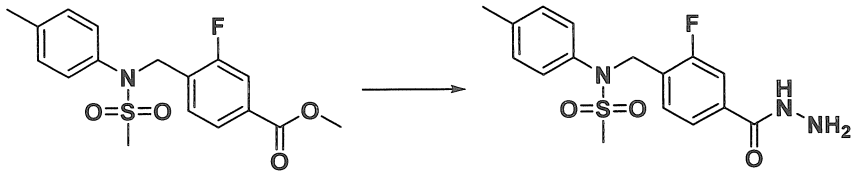
Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(p-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(p-tolyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,699 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,130 g, 3,239 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,734 g, 2,969 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 3-flo-

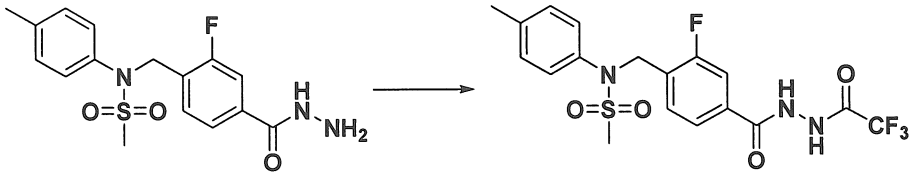
4-((N-(p-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,660 g, 69,6%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(p-tolyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,660 g, 1,878 mmol) và hydrazin hydrat (0,940 g, 18,783 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit, 0,540 g, 81,8%, chất rắn màu trắng).

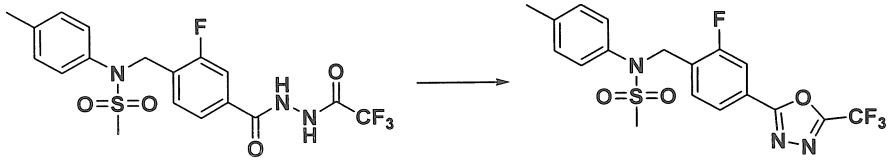
Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit (0,270 g, 0,768 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,118 ml, 0,845 mmol) và trietylamin (0,161 ml, 1,153 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm

(N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit, 0,190 g, 55,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11282

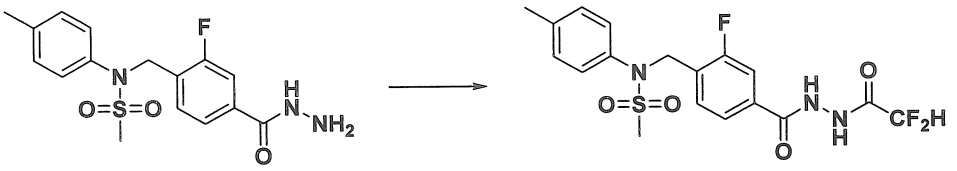


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit (0,190 g, 0,425 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,152 g, 0,637 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,110 g, 60,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,79 – 7,65 (m, 2 H), 7,25 – 7,08 (m, 4H), 5,02 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 430,3 (M^++1).

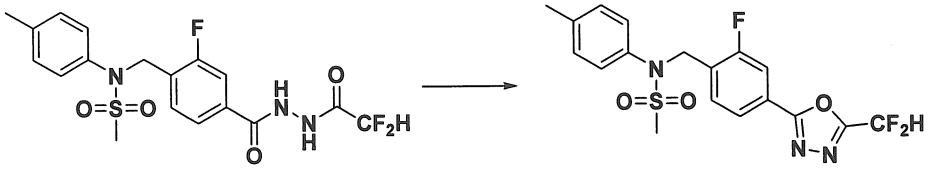
Ví dụ 78: Hợp chất 11283, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit (0,270 g, 0,768 mmol), anhydrit difloaxetic (0,092 ml, 0,845 mmol) và trietylamin (0,129 ml, 0,922 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit, 0,210 g, 63,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11283

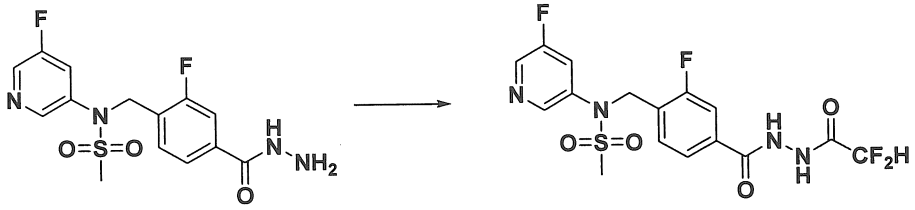


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit (0,210 g, 0,489 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,175 g, 0,734 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(p-tolyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,120 g, 59,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,25 – 7,12 (m, 4H), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,01 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 412,4 (M^++1).

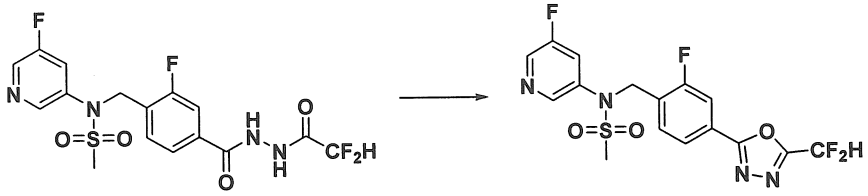
Ví dụ 79: Hợp chất 11284, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit



Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit (0,220 g, 0,617 mmol), anhydrit difloaxetic (0,074 ml, 0,679 mmol) và trietylamin (0,129 ml, 0,926 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-30%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,140 g, 52,2%).

Bước 2: Hợp chất 11284



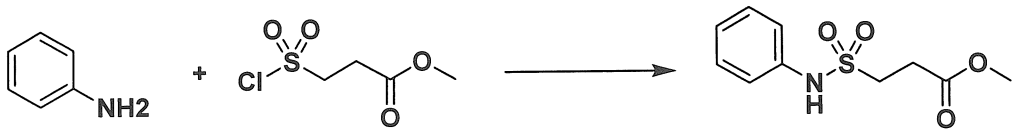
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit (0,140 g, 0,322 mmol) và 1-methoxy-N-

trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,115 g, 0,483 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,086 g, 64,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 2 H), 7,92 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,3 Hz), 7,65 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,54 – 7,43 (m, 1 H), 7,06 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,09 (d, 3 H, J = 1,1 Hz); **LRMS** (ES) m/z 417,3 (M^++1).

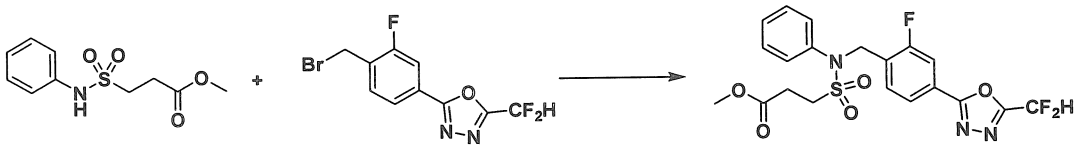
Ví dụ 80: Hợp chất 11287, metyl 3-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylsulfamoyl)propanoat

Bước 1: metyl 3-(N-phenylsulfamoyl)propanoat



Dung dịch của anilin (0,490 ml, 5,369 mmol) và pyridin (0,520 ml, 6,443 mmol) trong diclorometan (10 ml) was mixed ở nhiệt độ phòng với metyl 3-(clorosunfonyl)propanoat (1,102 g, 5,906 mmol), Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ 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 axit clohydric 0,1 N, 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 (metyl 3-(N-phenylsulfamoyl)propanoat, 1,000 g, 71,3%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 11287

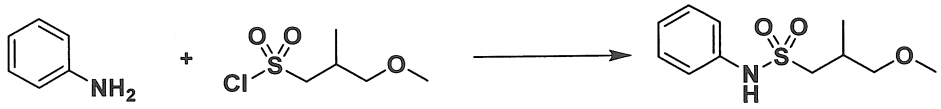


Natri hydrua (60,00%, 0,014 g, 0,345 mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 3-(N-phenylsulfamoyl)propanoat (0,070 g, 0,288 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,093 g, 0,302 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 metyl 3-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylsulfamoyl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,085 g, 62,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 10,2, 1,7 Hz), 7,73 – 7,67 (m, 1 H), 7,66 (s, 0,25H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,50 (s, 0,25H), 7,50 – 7,45 (m, 2 H), 7,44 – 7,36 (m, 2 H), 7,36 – 7,29 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,59 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,84 (t, 2 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 470,2 (M^++1).

Ví dụ 81: Hợp chất 11288, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-methoxy-N-phenylbutan-1-sulfonamit

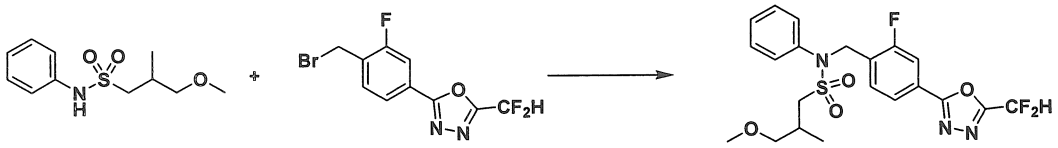
Bước 1: 3-methoxy-2-metyl-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của anilin (0,245 ml, 2,684 mmol) và pyridin (0,259 ml, 3,221 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 3-methoxy-2-metylpropan-1-sunfonyl clorua (0,551 g, 2,953 mmol). Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở cùng nhiệt độ 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 axit clohydric 0,1 N, 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 (3-methoxy-2-metyl-N-phenylpropan-1-sulfonamit, 0,500 g, 76,5%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 11288

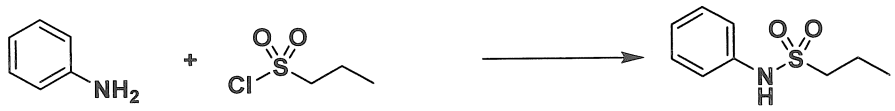


Natri hydrua (60,00%, 0,012 g, 0,296 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3-methoxy-2-metyl-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,060 g, 0,247 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,080 g, 0,259 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-methoxy-N-phenylbutan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,045 g, 38,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 400 MHz): δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 10,2, 1,7 Hz), 7,70 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,67 (s, 0,25H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,53 – 7,44 (m, 2 H), 7,43 (s, 0,25H), 7,43 – 7,34 (m, 2 H), 7,36 – 7,27 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 3,49 – 3,40 (m, 2 H), 3,33 – 3,22 (m, 4H), 3,12 (dd, 1 H, J = 14,0, 8,2 Hz), 2,32 (tt, 1H, J = 12,8, 6,1 Hz), 1,08 (d, 3 H, J = 6,8 Hz); **LRMS** (ES) m/z 468,17 (M^+-1).

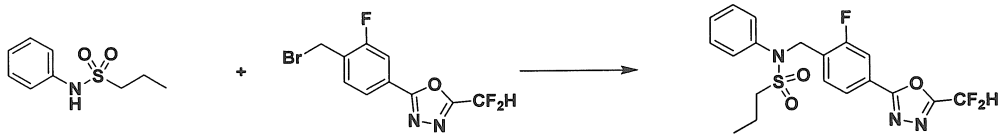
Ví dụ 82: Hợp chất 11289, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của anilin (0,490 ml, 5,369 mmol) và propan-1-sunfonyl clorua (0,628 g, 5,637 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và được trộn với trietylamin (1,497 ml, 10,738 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ 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 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 = 0-20%) để thu được N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,130 g, 12,2%).

Bước 2: Hợp chất 11289

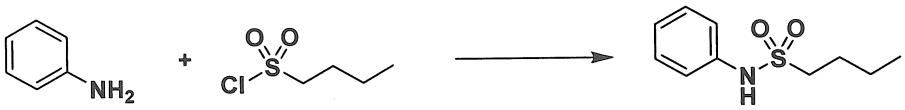


Natri hydrua (60,00%, 0,011 g, 0,271 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,045 g, 0,226 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,073 g, 0,237 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-15%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 62,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 1,6 Hz), 7,77 – 7,65 (m, 2 H), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,17 – 2,99 (m, 2 H), 2,06 – 1,83 (m, 2 H), 1,09 (t, 3 H, *J* = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 424,32 (M^+-1).

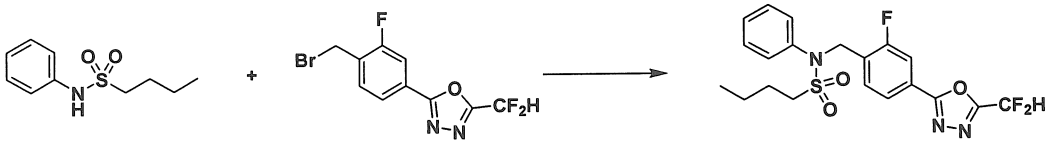
Ví dụ 83: Hợp chất 11290, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylbutan-1-sulfonamit

Bước 1: N-phenylbutan-1-sulfonamit



Dung dịch của anilin (0,490 ml, 5,369 mmol) và butan-1-sunfonyl clorua (0,883 g, 5,637 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, và được trộn với trietylamin (1,497 ml, 10,738 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ suung ở cùng nhiệt độ 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 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 = 0-20%) để thu được N-phenylbutan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,460 g, 40,2%).

Bước 2: Hợp chất 11290



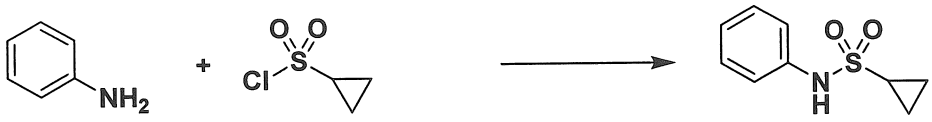
Natri hydrua (60,00%, 0,010 g, 0,253 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-phenylbutan-1-sulfonamit (0,045 g, 0,211 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,068 g, 0,222 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ

kết tủa 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 = 0-15%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylbutan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 64,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 – 7,63 (m, 2 H), 7,42 – 7,25 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,15 – 3,03 (m, 2 H), 1,98 – 1,79 (m, 2 H), 1,48 (h, 2H, J = 7,4 Hz), 0,97 (t, 3 H, J = 7,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 440,2 (M^++1).

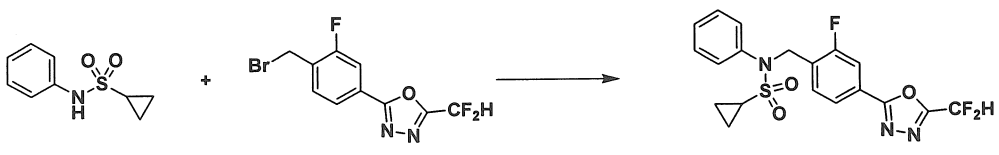
Ví dụ 84: Hợp chất 11291, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylxyclopropansulfonamit

Bước 1: N-phenylxyclopropansulfonamit



Dung dịch của Anilin (0,500 g, 5,369 mmol) và Et_3N (1,630 g, 16,107 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với xyclopropansunfonyl clorua (1,510 g, 10,738 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong additional 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 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 N-phenylxyclopropansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,650 g, 61,4%).

Bước 2: Hợp chất 11291

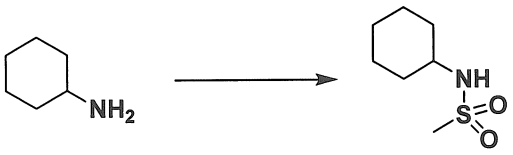


Natri hydrua (60,00%, 0,011 g, 0,274 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-phenylxyclopropansulfonamit (0,045 g, 0,228 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,074 g, 0,240 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-20%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylxyclopropansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 56,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,76 – 7,65 (m, 2 H), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,07 (s, 2 H), 2,51 (tt, 1H, J = 8,0, 4,8 Hz), 1,18 – 1,11 (m, 2 H), 1,06 – 0,98 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 424,3 (M^++1).

Ví dụ 85: Hợp chất 11292, N-xyclohexyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

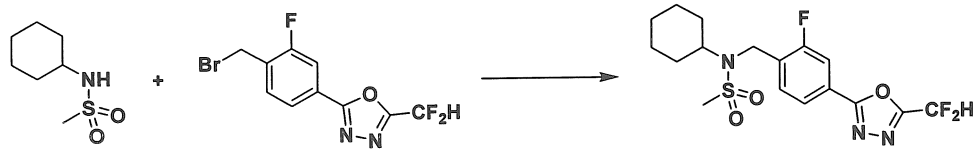
Bước 1: N-xyclohexylmetansulfonamit



Dung dịch của metansunfonyl clorua (0,858 ml, 11,091 mmol) và pyridin (1,221 ml, 15,124 mmol) trong diclorometan (16 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với xyclohexanamin (1,000 g, 10,083 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn

được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-xyclohexylmetansulfonamit, 1,700 g, 95,1%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 11292

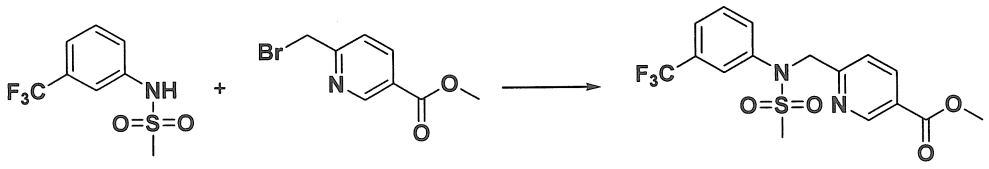


Natri hydrua (60,00%, 0,014 g, 0,338 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-xyclohexylmetansulfonamit (0,050 g, 0,282 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,087 g, 0,282 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-xyclohexyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,080 g, 70,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,84 – 7,72 (m, 2 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,49 (s, 2 H), 3,74 (tt, 1H, J = 11,3, 2,9 Hz), 2,94 (d, 3 H, J = 9,4 Hz), 1,87 – 1,66 (m, 4H), 1,66 – 1,52 (m, 1 H), 1,31 (qt, 4H, J = 12,6, 6,9 Hz), 1,01 (dt, 1H, J = 9,5, 6,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 404,0 (M^++1).

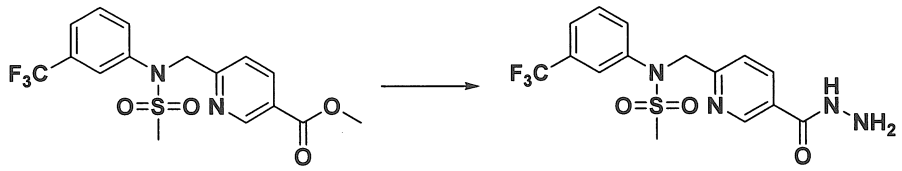
Ví dụ 86: Hợp chất 11323, N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-(3-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,500 g, 2,090 mmol), natri hydrua (60,00%, 0,100 g, 2,508 mmol) và metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,529 g, 2,299 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 6-((N-(3-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,400 g, 49,3%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-(triflometyl)phenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,400 g, 1,030 mmol) và hydrazin hydrat (0,516 g, 10,300 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit, 0,300 g, 75,0%, chất rắn màu vàng).

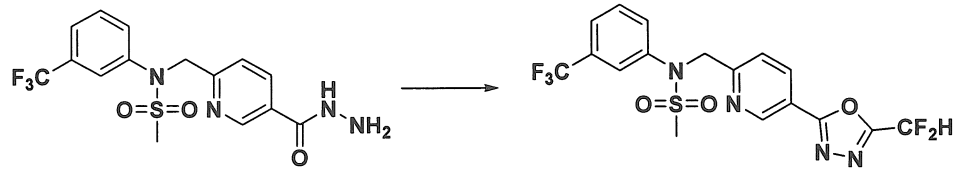
Bước 3: Hợp chất 11323



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,150 g, 0,386 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,060 ml, 0,425 mmol) và trietylamin (0,081 ml, 0,579 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-40%) để thu được N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,067 g, 37,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,76 – 7,62 (m, 3 H), 7,62 – 7,47 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 467,3 (M^++1).

Ví dụ 87: Hợp chất 11324, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit



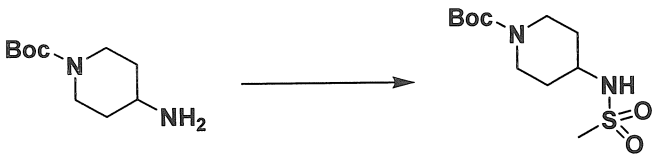
Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit (0,150 g, 0,386 mmol), anhydrit difloaxetic (0,050 ml, 0,463 mmol) và trietylamin (0,081 ml, 0,579 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về 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 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 = 0-40%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,074 g, 42,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2, 0,8 Hz), 7,73 (dq, 1H, J = 3,0, 0,8 Hz), 7,70 – 7,62 (m, 2 H), 7,62 – 7,45 (m, 2 H), 7,08 (s, 0,2 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,83 (s, 0,2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,10 (d, 3 H, J = 0,7 Hz); **LRMS** (ES) m/z 449,3 (M^++1).

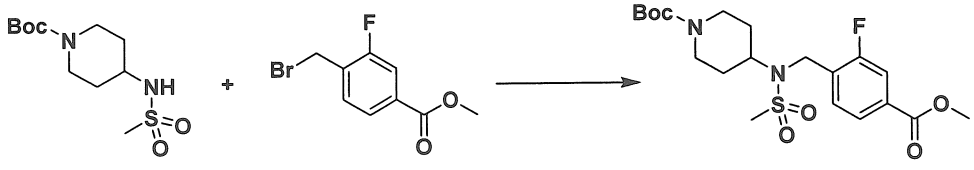
Ví dụ 88: Hợp chất 11338, tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat

Bước 1: tert-butyl 4-(metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat



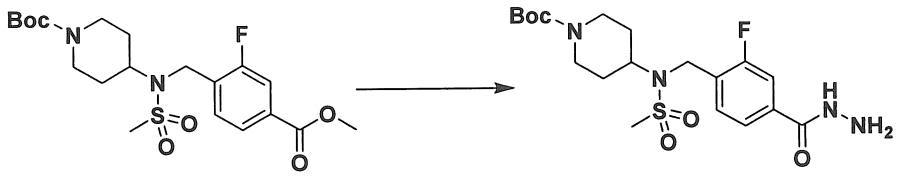
Dung dịch của metansunfonyl clorua (0,425 ml, 5,492 mmol) và pyridin (0,605 ml, 7,490 mmol) trong diclorometan (14 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với tert-butyl 4-aminopiperidin-1-cacboxylat (1,000 g, 4,993 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-(metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat, 1,300 g, 93,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat



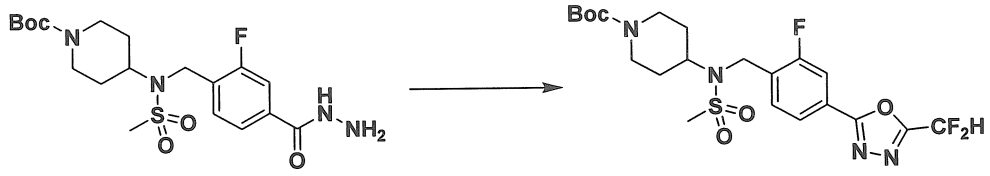
Natri hydrua (60,00%, 0,172 g, 4,311 mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 4-(metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat (1,000 g, 3,592 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,932 g, 3,772 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,200 g, 75,1%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat (1,200 g, 2,700 mmol) và hydrazin hydrat (0,394 ml, 8,099 mmol) trong etanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, rồi được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được 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-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat, 1,100 g, 91,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11338

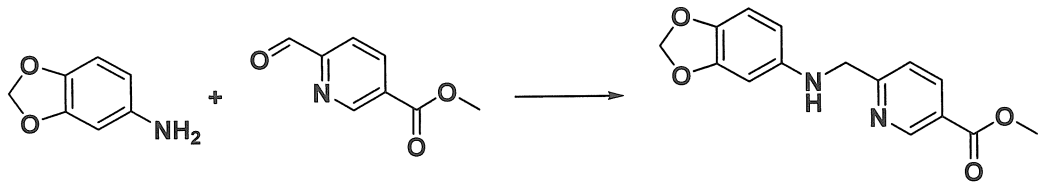


Trietylamin (0,122 ml, 0,877 mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat (0,300 g, 0,675 mmol) trong diclorometan (8 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,088 ml, 0,810 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được 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 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metylsunfonamido)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,280 g, 82,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, 1 H, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,83 – 7,77 (m, 2 H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,50 (s, 2 H), 4,11 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,92 (tt, 1H, J = 12,1, 3,8 Hz), 2,94 (s, 3 H), 2,71 (t, 2 H, J = 12,8 Hz), 1,70 (t, 2 H, J = 13,6 Hz), 1,64 – 1,48 (m, 2 H), 1,42 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 405,33 (M^++1).

Ví dụ 89: Hợp chất 11345, N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

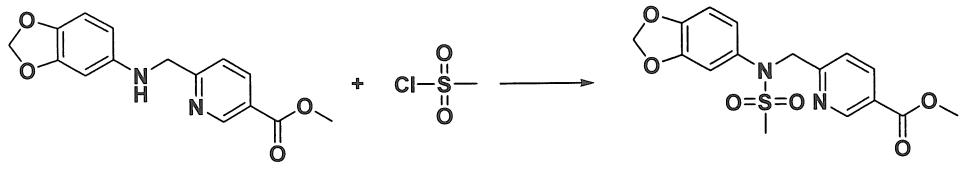
Bước 1: metyl 6-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ylamino)metyl)nicotinat



Axit axetic (0,150 ml, 2,625 mmol) được bổ sung vào dung dịch của benzo[d][1,3]dioxol-5-amin (0,300 g, 2,188 mmol) và metyl 6-formylnicotinat

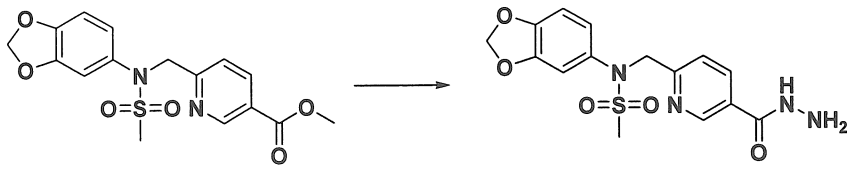
(0,379 g, 2,297 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (0,927 g, 4,375 mmol) và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, 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 = 0-40%) để thu được metyl 6-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ylamino)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,492 g, 78,6%).

Bước 2: metyl 6-((N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



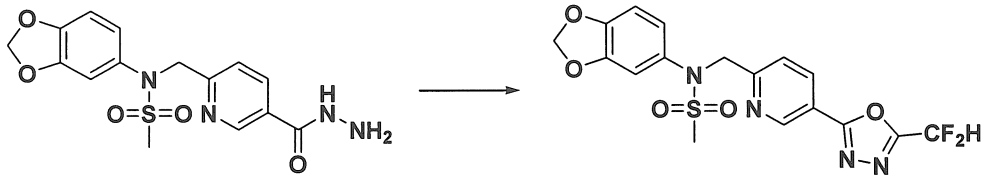
Hỗn hợp của metyl 6-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ylamino)metyl)nicotinat (0,490 g, 1,712 mmol), trietylamin (0,477 ml, 3,423 mmol) và metansunfonyl clorua (0,160 ml, 2,054 mmol) trong diclorometan (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 1trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 6-((N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,216 g, 34,6%).

Bước 3: N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,216 g, 0,593 mmol) và hydrazin hydrat (dung dịch 50,00%, 0,165 ml, 1,778 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit, 0,131 g, 60,6%, chất rắn dạng bọt màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11345

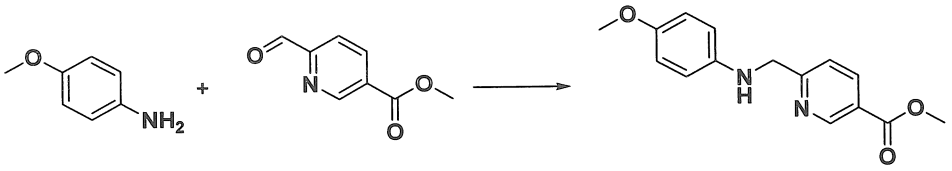


Hỗn hợp của N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,135 g, 0,371 mmol), anhydrit difloaxetic (0,060 ml, 0,556 mmol) và trietylamin (0,155 ml, 1,112 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 36 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. 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 = 10-50%) để thu được N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,097 g, 61,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,37 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,67 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,26 (s, 0,4H), 7,06 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,88 – 6,76 (m, 2 H), 6,72 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,96 (s, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 425,24 (M^++1).

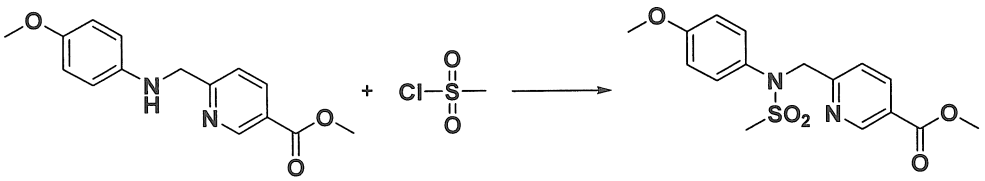
Ví dụ 90: Hợp chất 11346, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 6-(((4-methoxyphenyl)amino)metyl)nicotinat



Axit axetic (0,167 ml, 2,923 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 4-methoxyanilin (0,300 g, 2,436 mmol) và metyl 6-formylnicotinat (0,422 g, 2,558 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (1,033 g, 4,872 mmol) và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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 (SiO2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-(((4-methoxyphenyl)amino)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,537 g, 81,0%).

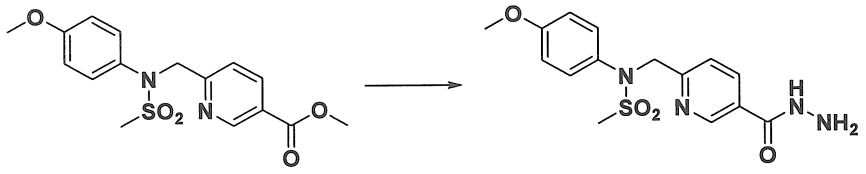
Bước 2: metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(((4-methoxyphenyl)amino)metyl)nicotinat (0,530 g, 1,946 mmol), trietylamin (0,543 ml, 3,893 mmol) và metansunfonyl clorua (0,182 ml, 2,336 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 6-((N-(4-

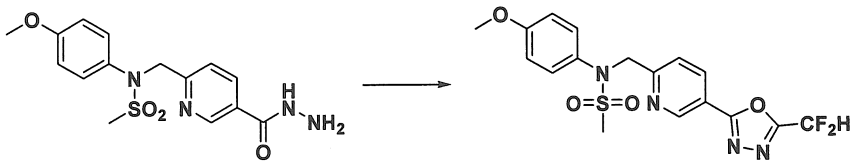
methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat as pale chất rắn màu nâu (0,305 g, 44,7%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,305 g, 0,870 mmol) và hydrazin hydrat (50,00% solution, 0,242 ml, 2,611 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 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 N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,282 g, 92,5%).

Bước 4: Hợp chất 11346



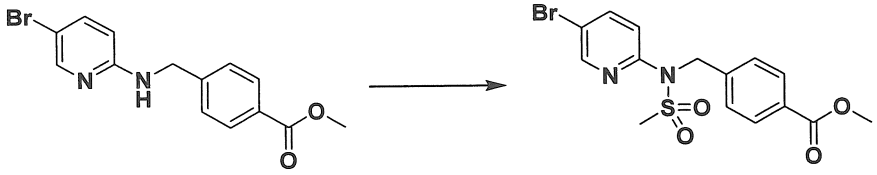
Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit (0,282 g, 0,805 mmol), anhydrit difloaxetic (0,131 ml, 1,207 mmol) và trietylamin (0,337 ml, 2,414 mmol) trong diclorometan (5 ml) được làm nóng hồi lưu trong 36 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 10-50%) để thu được N-((5-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,228 g, 69,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,37 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,34 – 7,21 (m, 2 H), 7,06 (s, 0,2 H), 6,93 (s, 0,4H), 6,88 – 6,81 (m, 2 H), 6,80 (s, 0,2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 411,28 (M^++1).

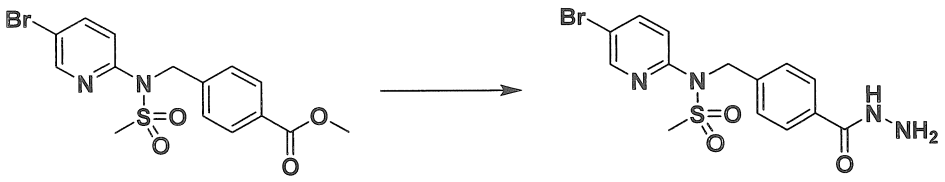
Ví dụ 91: Hợp chất 11347, N-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(5-bromopyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



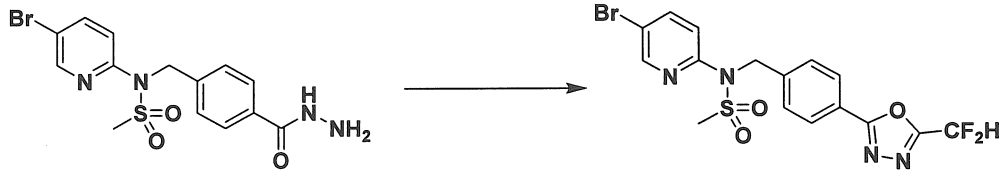
Dung dịch của metansunfonyl clorua (0,106 ml, 1,370 mmol), N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,046 g, 0,374 mmol) và pyridin (0,151 ml, 1,868 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, rồi tiếp đó được trộn với metyl 4-(((5-bromopyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat (0,400 g, 1,245 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được metyl 4-((N-(5-bromopyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,350 g, 70,4%),

Bước 2: N-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(5-bromopyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,350 g, 0,877 mmol) và hydrazin hydrat (0,084 g, 2,630 mmol) trong etanol (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 82,9%).

Bước 3: Hợp chất 11347

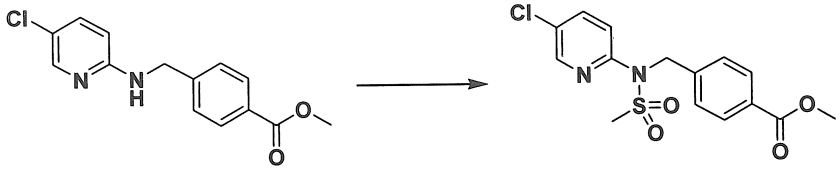


Trietylamin (0,032 ml, 0,234 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,072 g, 0,180 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,024 ml, 0,216 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-40%) để thu được sản phẩm thô mà sau đó được sắc ký lại (bản mỏng SiO_2, 20x20x1 mm; etyl axetat/hexan = 30%) để thu được N-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 42,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 – 8,31 (m, 1 H), 8,08 – 7,99 (m, 2 H), 7,61 (dd, 1 H, *J* = 8,7, 2,6 Hz), 7,56 – 7,46 (m, 2 H), 7,32 – 7,26 (m, 2 H), 6,89 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,16 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 461,1 (M^++1).

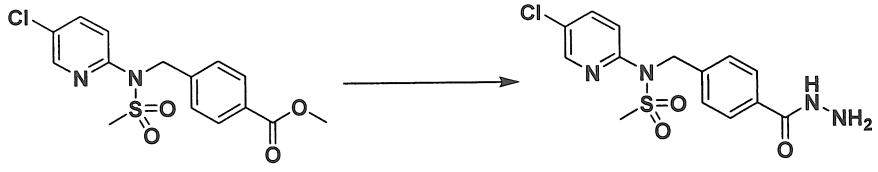
Ví dụ 92: Hợp chất 11348, N-(5-cloropyridin-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((N-(5-cloropyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metansunfonyl clorua (0,123 ml, 1,590 mmol), N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,053 g, 0,434 mmol) và pyridin (0,175 ml, 2,168 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, rồi tiếp đó được trộn với metyl 4-(((5-cloropyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat (0,400 g, 1,446 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được metyl 4-((N-(5-cloropyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,320 g, 62,4%).

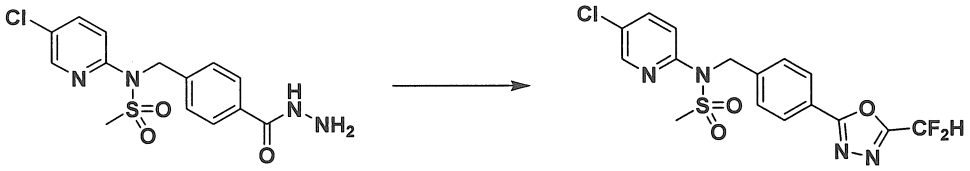
Bước 2: N-(5-cloropyridin-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(5-cloropyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,320 g, 0,902 mmol) và hydrazin hydrat

(0,087 g, 2,706 mmol) trong etanol (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 24 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(5-cloropyridin-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,280 g, 87,5%).

Bước 3: Hợp chất 11348

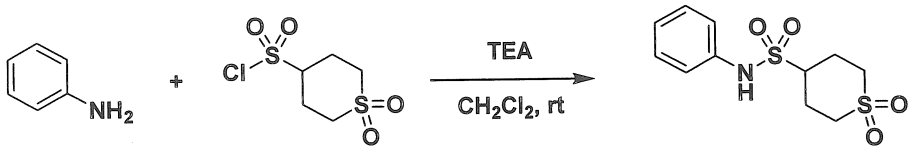


N-(5-cloropyridin-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,074 g, 0,207 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,027 ml, 0,249 mml), và được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(5-cloropyridin-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,030 g, 34,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, 1 H, J = 2,6, 0,7 Hz), 8,09 – 8,00 (m, 2 H), 7,77 (ddd, 1H, J = 8,6, 2,5, 0,6 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,30 – 7,27 (m, 1 H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,19 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 415,2 (M^++1).

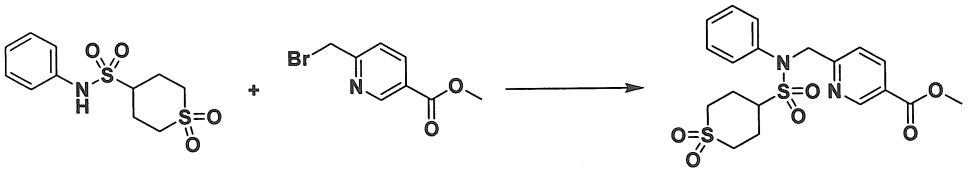
Ví dụ 93: Hợp chất 11350, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



Trietylamin (0,193 ml, 1,396 mmol) được bổ sung vào dung dịch của anilin (0,100 g, 1,074 mmol) trong diclorometan (6 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với tetrahydro-2H-thiopyran-4-sunfonyl clorua 1,1-dioxit (0,250 g, 1,074 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit, 0,310 g, 99,8%, chất rắn màu trắng).

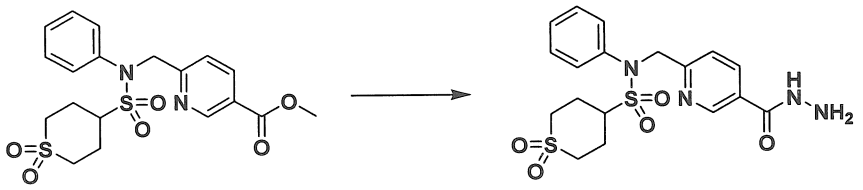
Bước 2: metyl 6-(((1,1-dioxido-N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,125 g, 0,544 mmol) và kali iodua (0,017 g, 0,104 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,518 mmol) và kali cacbonat (0,086 g, 0,622 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong additional 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được metyl 6-(((1,1-dioxido-N-

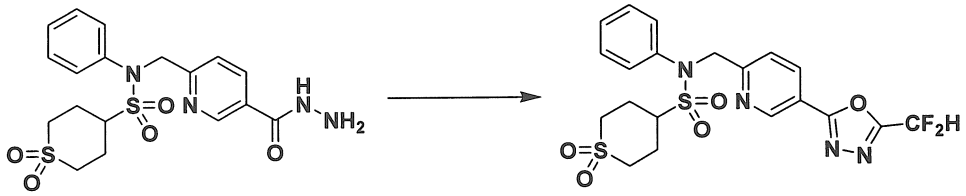
phenyltetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 87,9%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 6-(((1,1-dioxido-N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,200 g, 0,456 mmol) và hydrazin hydrat (0,067 ml, 1,368 mmol) trong etanol (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,180 g, 90,0%).

Bước 4: Hợp chất 11350



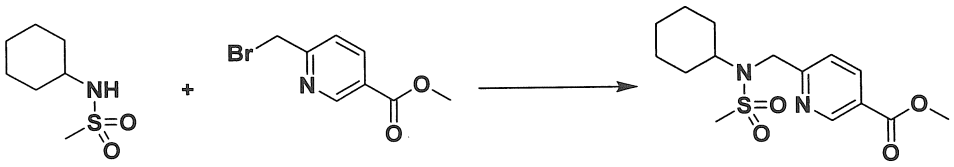
Trietylamin (0,057 ml, 0,410 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,090 g, 0,205 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,033 ml, 0,308 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 68,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 8,37 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,59 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,45 – 7,28 (m, 5H), 6,95 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,16 (s, 2 H), 3,45 (p, 1H, J = 6,3 Hz), 3,41 – 3,28 (m, 2 H), 3,05 – 2,94 (m, 2 H), 2,64 (q, 4H, J = 6,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 499,3 (M^++1).

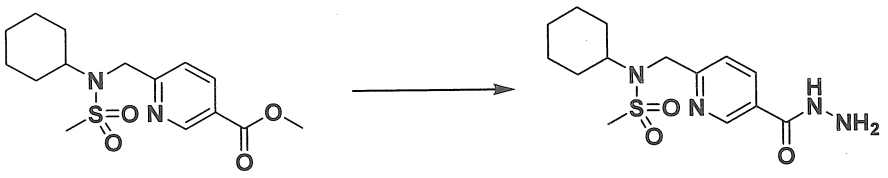
Ví dụ 94: Hợp chất 11351, N-xyclohexyl-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: Metyl 6-((N-xyclohexylmetylsunfonamido)metyl)nicotinat



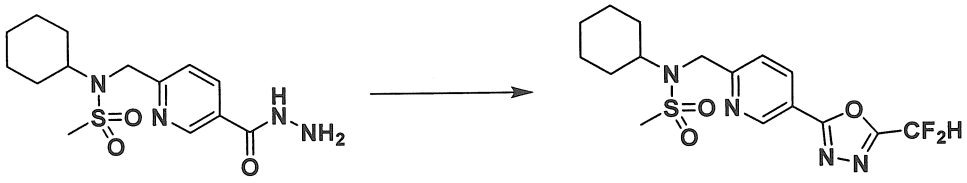
Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,164 g, 0,711 mmol) và kali iodua (0,022 g, 0,135 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-xyclohexylmetansulfonamit (0,120 g, 0,677 mmol) và kali cacbonat (0,112 g, 0,812 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong additional 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-((N-xyclohexylmetylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,210 g, 95,0%).

Bước 2: N-xyclohexyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-xyclohexylmetylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,210 g, 0,643 mmol) và hydrazin hydrat (0,094 ml, 1,930 mmol) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong etanol (4 ml), được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-xyclohexyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,180 g, 85,7%).

Bước 3: Hợp chất 11351



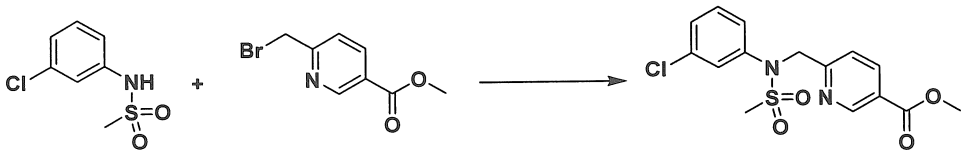
Trietylamin (0,077 ml, 0,551 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-xyclohexyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,090 g, 0,276 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,045 ml, 0,414 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-50%) để thu được N-xyclohexyl-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 65,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,36 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,8 Hz), 6,93 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 4,59 (s, 2 H), 3,86 – 3,69 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 1,84 – 1,66 (m, 4H), 1,59 (d, 1 H, J = 13,6

Hz), 1,31 (td, 4H, J = 9,4, 2,8 Hz), 1,07 – 0,88 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 387,0 (M^++1).

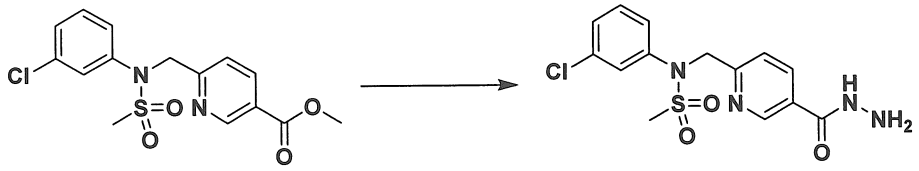
Ví dụ 95: Hợp chất 11352, N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,294 g, 1,276 mmol) và kali iodua (0,040 g, 0,243 mmol) trong N,N-dimetylformamit (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-(3-clorophenyl)metansulfonamit (0,250 g, 1,216 mmol) và kali cacbonat (0,202 g, 1,459 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-((N-(3-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,292 g, 67,7%).

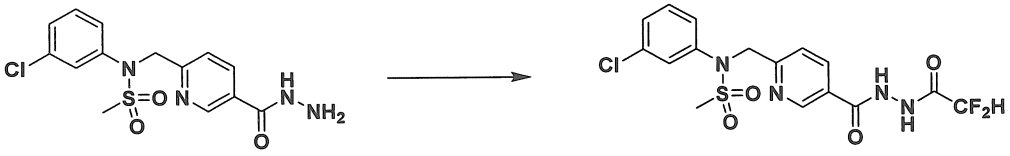
Bước 2: (N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-clorophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,292 g, 0,823 mmol) và hydrazin hydrat (0,087 ml, 2,469 mmol) trong etanol (6 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, 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 (N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit, 0,250 g, 85,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Trietylamin (0,112 ml, 0,803 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,190 g, 0,535 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,070 ml, 0,643 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,210 g, 90,6%).

Bước 4: Hợp chất 11352



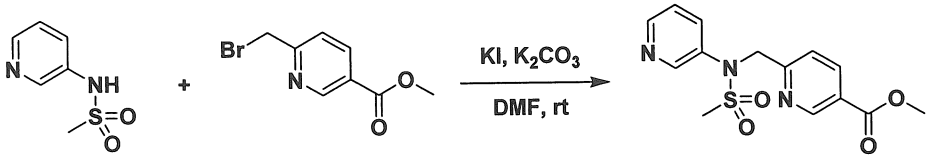
Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,110 g, 0,254 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,073 g, 0,305 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được làm nóng ở 130°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 75,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,67 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,47 (dt, 1H, J = 2,6, 1,1 Hz), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 6,95 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,14 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 417,0 (M^++1).

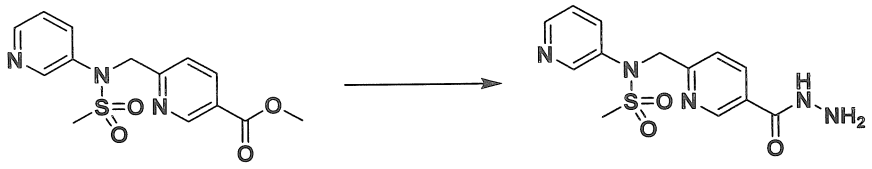
Ví dụ 96: Hợp chất 11353, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit

Bước 1: Metyl 6-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



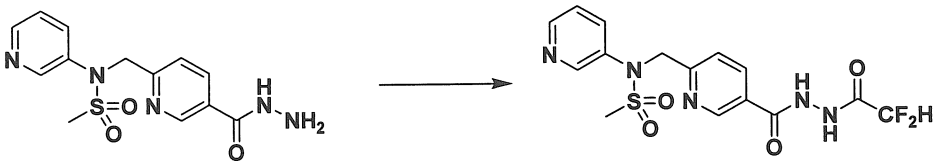
Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,168 g, 0,732 mmol) và kali iodua (0,023 g, 0,139 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,120 g, 0,697 mmol) và kali cacbonat (0,116 g, 0,836 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong additional 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,140 g, 62,5%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



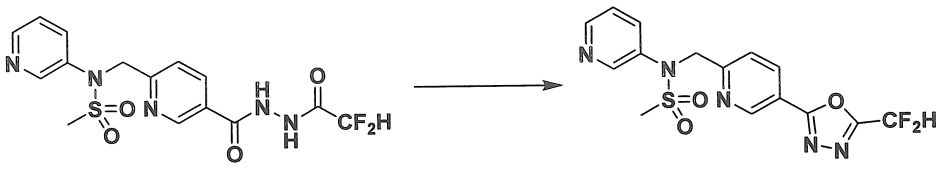
Hỗn hợp của metyl 6-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,140 g, 0,436 mmol) và hydrazin hydrat (0,064 ml, 1,307 mmol) trong etanol (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được 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 (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit, 0,135 g, 96,4%, light dầu màu vàng).

Bước 3: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Trietylamin (0,117 ml, 0,840 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,135 g, 0,420 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,069 ml, 0,630 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,070 g, 43,7%).

Bước 4: Hợp chất 11353

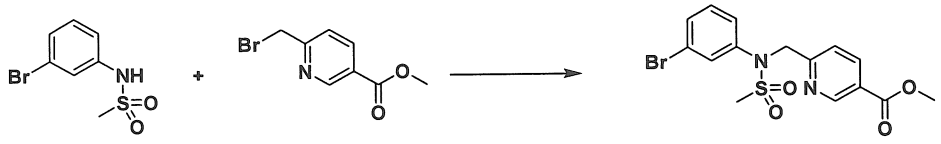


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,070 g, 0,184 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,052 g, 0,220 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 130°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,025 g, 35,7%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (m, 1 H), 6,94 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 382,27 (M^++1).

Ví dụ 97: Hợp chất 11354, N-(3-bromophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

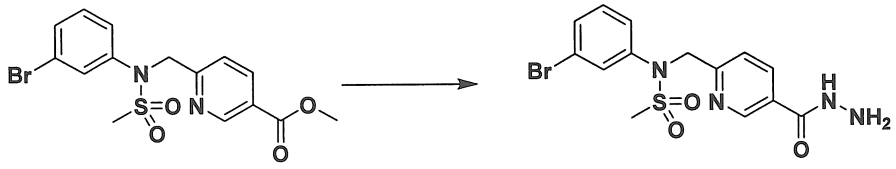
Bước 1: Metyl 6-((N-(3-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,193 g, 0,840 mmol) và kali iodua (0,027 g, 0,160 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-(3-bromophenyl)metansulfonamit (0,200 g, 0,800 mmol) và kali cacbonat (0,144 g, 1,040 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N

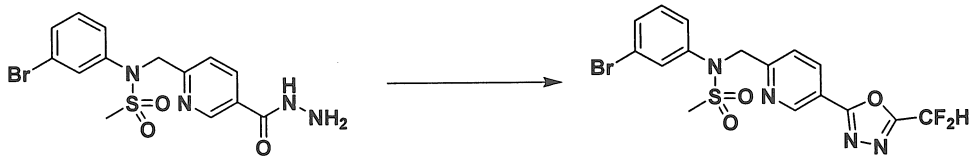
được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-((N-(3-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,270 g, 84,6%).

Bước 2: N-(3-bromophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,270 g, 0,676 mmol) và hydrazin monohydrat (0,099 ml, 2,029 mmol) trong etanol (6 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-bromophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 92,6%).

Bước 3: Hợp chất 11354



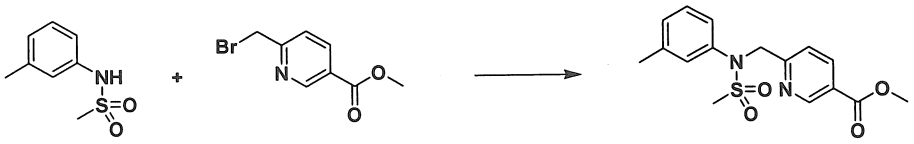
Trietylamin (0,042 ml, 0,304 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-(3-bromophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,061 g, 0,152 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,025 ml, 0,228 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-50%) để thu được N-(3-bromophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 78,8%),

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 1 H), 7,44 ~ 7,37 (m, 2 H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 491,06 (M^++1).

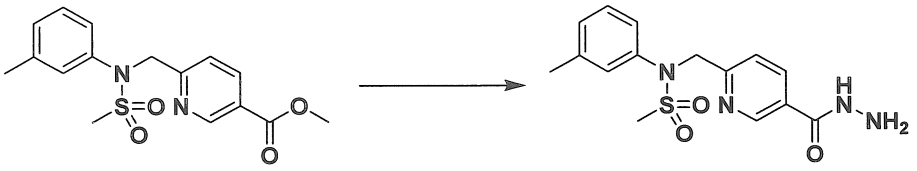
Ví dụ 98: Hợp chất 11355, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit

Bước 1: 6-((N-(m-tolyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



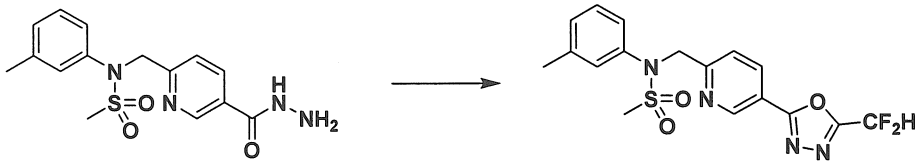
Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,196 g, 0,850 mmol) và kali iodua (0,027 g, 0,162 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-(m-tolyl)metansulfonamit (0,150 g, 0,810 mmol) và kali cacbonat (0,145 g, 1,053 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được metyl 6-((N-(m-tolyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,200 g, 73,9%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(m-tolyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,200 g, 0,598 mmol) và hydrazin monohydrat (0,087 ml, 1,794 mmol) trong etanol (3 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit, 0,190 g, 95,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11355

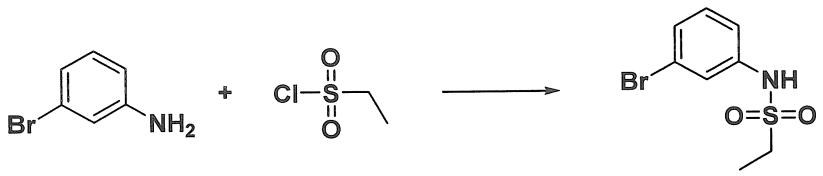


Trietylamin (0,055 ml, 0,391 mmol) được bổ sung vào dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit (0,065 g, 0,196 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,032 ml, 0,293 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-50%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,048 g, 62,2%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 ~ 7,18 (m, 3 H), 6,95 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 394,99 (M^++1).

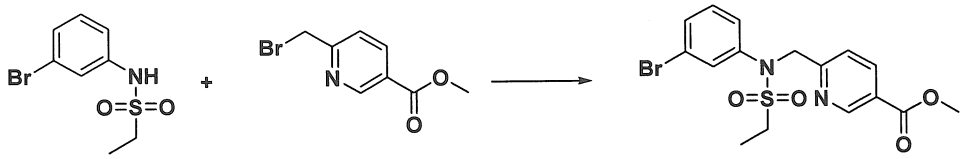
Ví dụ 99: Hợp chất 11366, N-(3-bromophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3-bromophenyl)etansulfonamit



Dung dịch của 3-bromoanilin (3,000 g, 17,439 mmol), pyridin (1,545 ml, 19,183 mmol) và etansunfonyl clorua (2,148 ml, 22,670 mmol) trong diclorometan (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 = 0-40%) để thu được N-(3-bromophenyl)etansulfonamit dưới dạng dầu không màu (4,000 g, 86,8%).

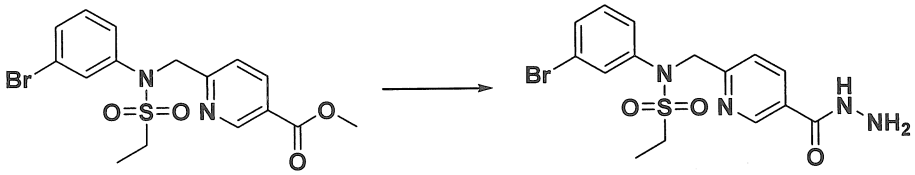
Bước 2: metyl 6-((N-(3-bromophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,479 g, 2,082 mmol) và kali iodua (0,063 g, 0,379 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-(3-bromophenyl)etansulfonamit (0,500 g, 1,893 mmol) và kali cacbonat (0,392 g, 2,839 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 amoni clorua bão hòa,

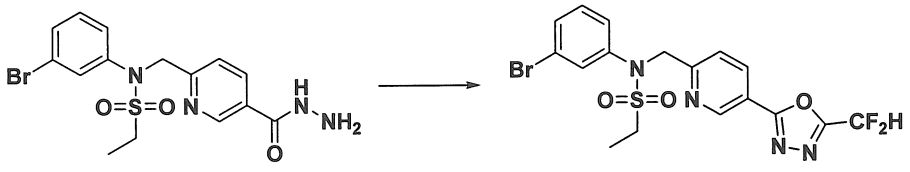
được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 6-((N-(3-bromophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,582 g, 74,4%).

Bước 3: N-(3-bromophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-bromophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,582 g, 1,458 mmol) và hydrazin hydrat (0,730 g, 14,577 mmol) trong etanol (40 ml) được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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-bromophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit, 0,500 g, 85,9%, dầu không màu).

Bước 4: Hợp chất 11366



Hỗn hợp của N-(3-bromophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,500 g, 1,210 mmol), trietylamin (0,843 ml, 6,049 mmol) và anhydrit difloaxetic (0,329 ml, 3,025 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-40%) để thu được N-(3-bromophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng dầu không màu (0,430 g, 74,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 8,40 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,70 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,63 – 7,62 (m, 1 H), 7,43 – 7,37 (m, 2 H), 7,24 – 7,20 (m, 1 H), 7,07 (s, 0,2 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,82 (s, 0,8H), 5,16 (s, 2 H), 3,21 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,48 – 1,41 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 473,0 (M^++1).

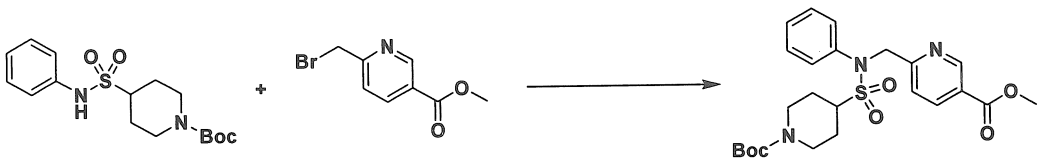
Ví dụ 100: Hợp chất 11367, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



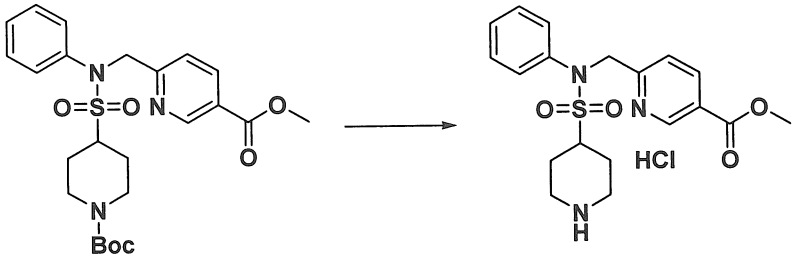
Trietylamin (1,946 ml, 13,959 mmol) được bổ sung vào dung dịch của anilin (0,980 ml, 10,738 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với tert-butyl 4-(clorosunfonyl)piperidin-1-cacboxylat (3,199 g, 11,275 mmol), và được khuấy bổ sung 16 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-(N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat, 3,600 g, 98,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



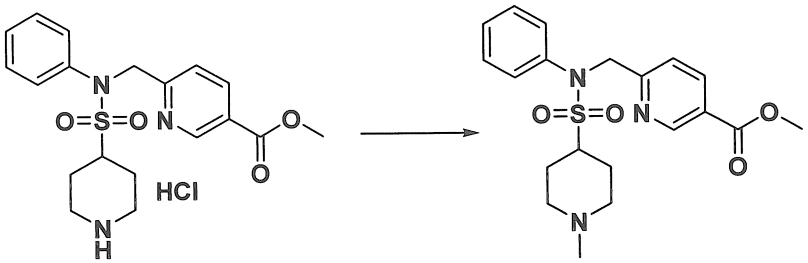
Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,710 g, 3,084 mmol) và kali iodua (0,098 g, 0,587 mmol) trong N,N-dimetylformamit (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 4-(N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,000 g, 2,937 mmol) và kali cacbonat (0,487 g, 3,525 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu (1,350 g, 93,9%).

Bước 3: metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



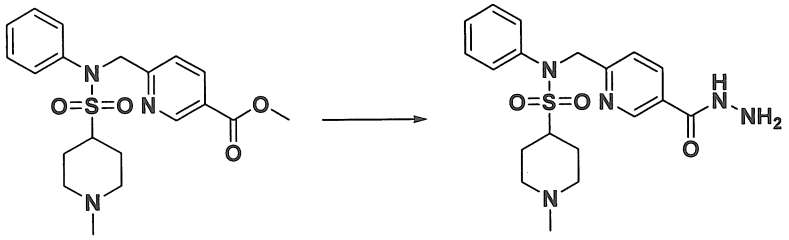
Dung dịch của metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,436 g, 0,891 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,891 ml, 3,562 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,350 g, 92,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: metyl 6-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Axit axetic (0,032 ml, 0,563 mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,470 mmol) và formandehit (0,141 g, 4,696 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (0,199 g, 0,939 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,142 g, 74,9%).

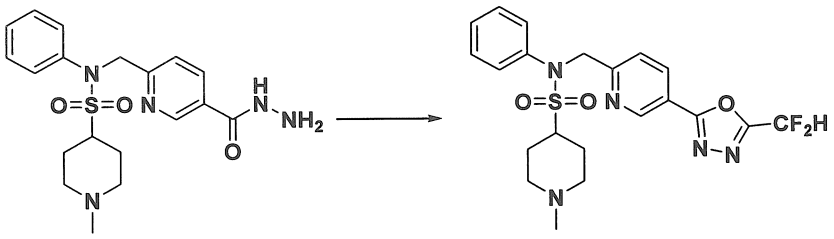
Bước 5: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,142 g, 0,352 mmol) và hydrazin monohydrat (0,171 ml, 3,519 mmol) trong etanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, 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 (N-((5-

(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit, 0,130 g, 91,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 6: Hợp chất 11367

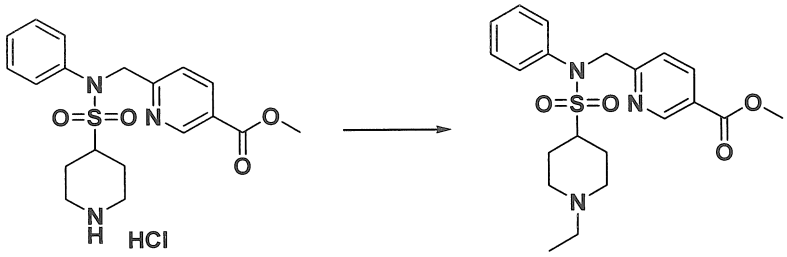


Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,130 g, 0,322 mmol), anhydrit difloaxetic (0,062 g, 0,354 mmol) và trietylamin (0,054 ml, 0,387 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,094 g, 62,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 – 9,20 (m, 1 H), 8,41 – 8,37 (m, 1 H), 7,60 – 7,47 (m, 2 H), 7,36 – 7,29 (m, 4H), 7,08 (s, 0,2 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,82(s, 0,2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,68 – 3,65 (m, 2 H), 3,45 – 3,35 (m, 3 H), 3,17 – 3,10 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2,64 – 2,49 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 464,4 (M^++1).

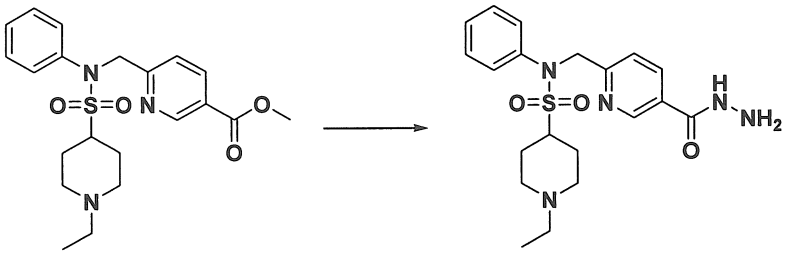
Ví dụ 101: Hợp chất 11368, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-etyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 6-(((1-etyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Axit axetic (0,032 ml, 0,563 mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,200 g, 0,470 mmol) và axetandehit (0,207 g, 4,696 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với natri triaxetoxyborohydrua (0,199 g, 0,939 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ ở cùng nhiệt độ. 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; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được metyl 6-(((1-etyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,139 g, 70,9%).

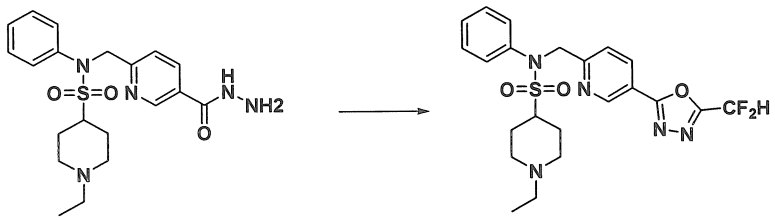
Bước 2: 1-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-(((1-etyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,139 g, 0,333 mmol) và hydrazin monohydrat (0,162 ml, 3,329 mmol) trong etanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, 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-etyl-N-((5-

(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit, 0,120 g, 86,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11368

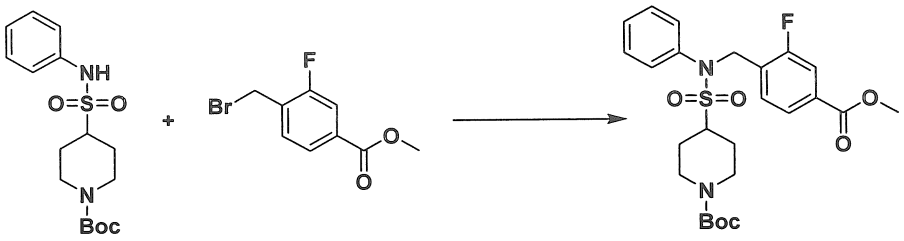


Hỗn hợp của 1-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,120 g, 0,287 mmol), anhydrit difloaxetic (0,055 g, 0,316 mmol) và trietylamin (0,048 ml, 0,345 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-etyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,082 g, 59,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 – 9,20 (m, 1 H), 8,40 – 8,34 (m, 1 H), 7,55 – 7,54 (m, 1 H), 7,47 – 7,45 (m, 1 H), 7,41 – 7,29 (m, 4H), 7,08 (s, 0,2 H), 6,95 (s, 0,5 H), 6,82 (s, 0,2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,80 – 3,65 (m, 2 H), 3,45 – 3,31 (m, 2 H), 3,29 – 3,07 (m, 3 H), 2,70 – 2,61 (m, 2 H), 2,55 – 2,50 (m, 2 H), 1,41 – 1,26 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 478,4 (M^++1).

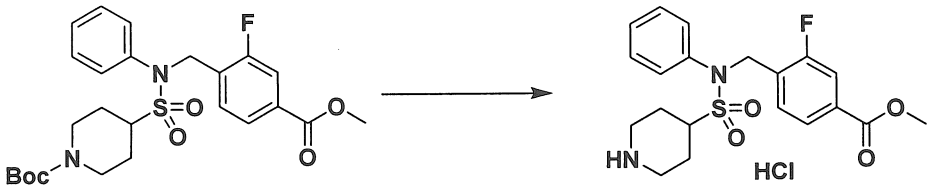
Ví dụ 102: Hợp chất 11372, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



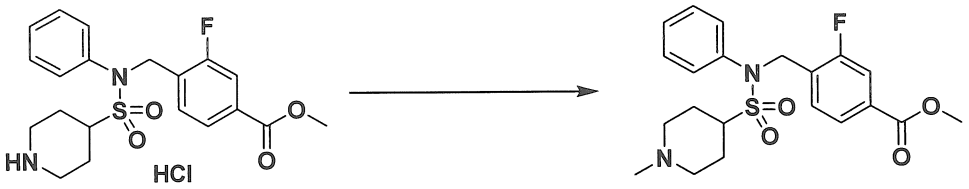
Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,610 g, 2,467 mmol) và kali iodua (0,039 g, 0,235 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 4-(N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,800 g, 2,350 mmol) và kali cacbonat (0,422 g, 3,055 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,100 g, 92,4%).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



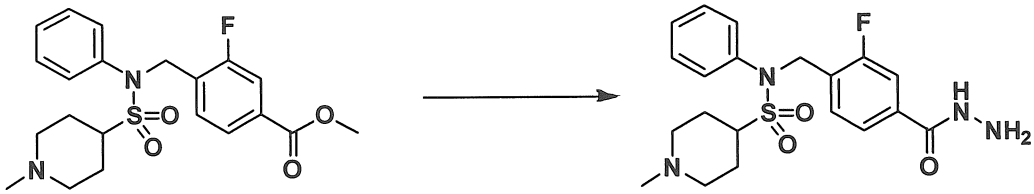
Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,100 g, 2,171 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (0,158 g, 4,343 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,850 g, 88,4%).

Bước 3: metyl 3-flo-4-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,226 mmol), formandehit (0,034 g, 1,129 mmol) và axit axetic (0,006 ml, 0,113 mmol) trong metanol (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với natri xyanoborohydrua (0,043 g, 0,677 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, 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 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 3-flo-4-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 84,3%).

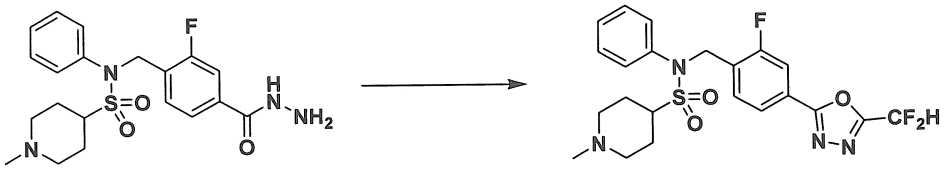
Bước 4: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,080 g, 0,190 mmol) và hydrazin monohydrat (0,028 ml, 0,571 mmol) trong etanol (3 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa

bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,075 g, 93,8%).

Bước 5: Hợp chất 11372

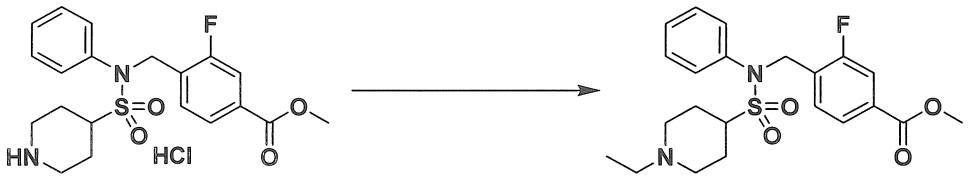


Trietylamin (0,046 ml, 0,327 mmol) được bổ sung vào dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,069 g, 0,164 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,027 ml, 0,245 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 70,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,69 (d, 1 H, J = 16,4 Hz), 7,62 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 7,37 – 7,26 (m, 5 H), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25 H), 5,06 (s, 2 H), 3,19 (m, 3 H), 2,51 – 2,42 (m, 4 H), 2,28 – 2,04 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 481,21 (M^++1).

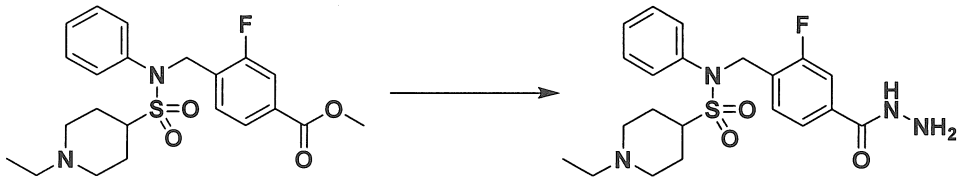
Ví dụ 103: Hợp chất 11373, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-etyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((1-etyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



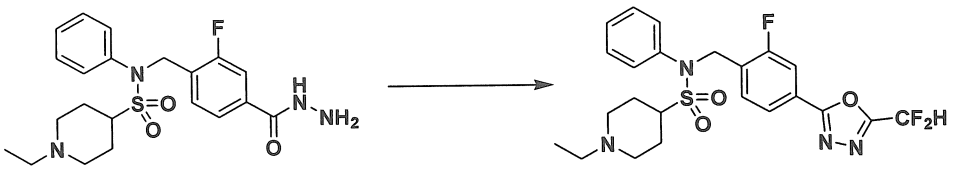
Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,226 mmol) và axetandehit (0,038 ml, 0,677 mmol) trong metanol (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với natri xyanoborohydrua (0,043 g, 0,677 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 5 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) để thu được metyl 4-(((1-etyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 81,5%).

Bước 2: 1-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-(((1-etyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,080 g, 0,184 mmol) và hydrazin monohydrat (0,045 ml, 0,921 mmol) trong etanol (3 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được 1-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 87,5%).

Bước 3: Hợp chất 11373

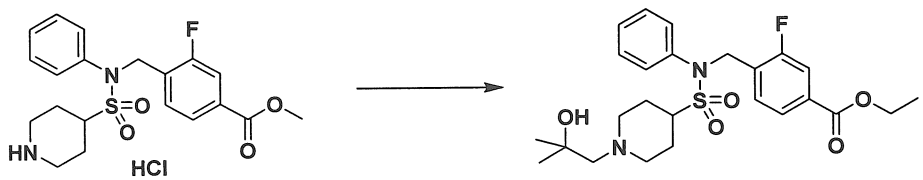


Trietylamin (0,040 ml, 0,289 mmol) được bổ sung vào dung dịch 1-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,063 g, 0,145 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,024 ml, 0,217 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-etyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 77,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,69 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,4 Hz), 7,64 (t, 1 H, J = 6,7 Hz), 7,33 – 7,02 (m, 5 H), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25 H), 5,06 (s, 2 H), 3,21 (m, 3 H), 2,65 (m, 3 H), 2,24 (m, 5 H), 1,24 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 495,18 (M^++1).

Ví dụ 104: Hợp chất 11377, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

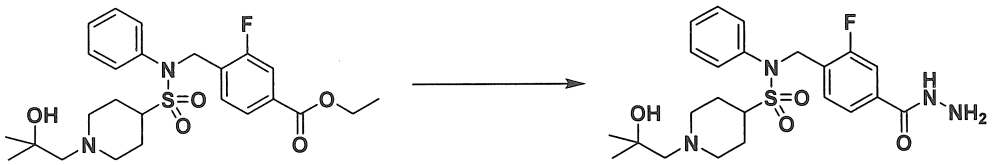
Bước 1: etyl 3-flo-4-(((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,090 g, 0,203 mmol), 2,2-dimetyloxiran

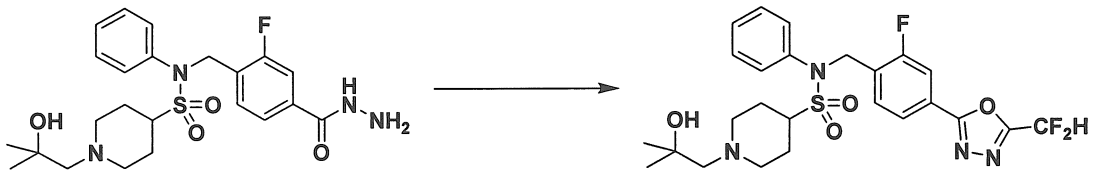
(0,073 g, 1,016 mmol) và kali cacbonat (0,056 g, 0,406 mmol) trong etanol (6 ml) được làm nóng ở 120°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được etyl 3-flo-4-(((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 79,9%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của etyl 3-flo-4-(((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,080 g, 0,162 mmol) và hydrazin monohydrat (0,039 ml, 0,812 mmol) trong etanol (2 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ môi trường xung quanh rồi được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 83,6%).

Bước 3: Hợp chất 11377



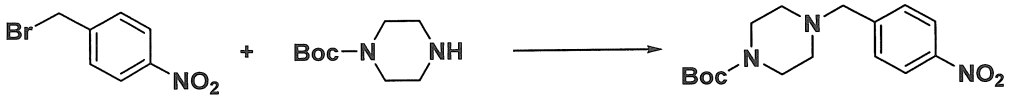
Trietylamin (0,025 ml, 0,180 mmol) được bổ sung vào dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,043 g, 0,090 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý

với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,015 ml, 0,135 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-70%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,015 g, 31,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,70 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,5 Hz), 7,63 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,35 – 7,27 (m, 5 H), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25 H), 5,05 (s, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 3,14 (m, 1 H), 2,63 – 2,54 (m, 4 H), 2,23 – 2,16 (m, 4 H), 1,25 (S, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 539,54 (M^++1).

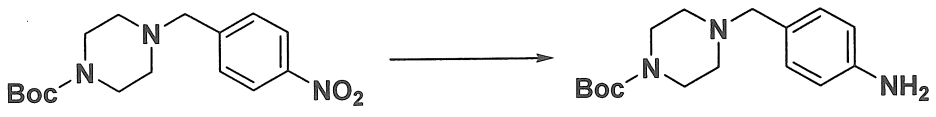
Ví dụ 105: Hợp chất 11386, N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: Tert-butyl 4-(4-nitrobenzyl)piperazin-1-cacboxylat



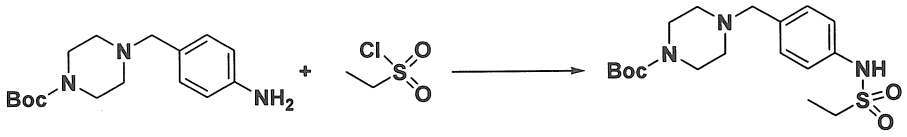
Dung dịch của 1-(bromometyl)-4-nitrobenzen (1,000 g, 4,629 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,209 ml, 6,943 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,948 g, 5,092 mmol) trong axetonitril (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp 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 = 0-20%) để thu được tert-butyl 4-(4-nitrobenzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng (1,100 g, 73,9%).

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



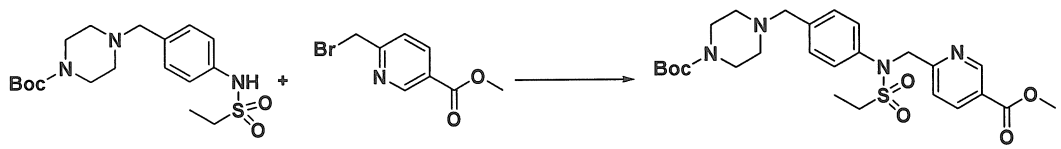
Dung dịch của tert-butyl 4-(4-nitrobenzyl)piperazin-1-cacboxylat (1,100 g, 3,423 mmol), amoni clorua (0,915 g, 17,114 mmol) và bụi Zn (1,119 g, 17,114 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml)/nước (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được bổ sung vào dịch lọc, 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-(4-aminobenzyl)piperazin-1-cacboxylat, 0,900 g, 90,2%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: tert-butyl 4-(4-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(4-aminobenzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,900 g, 3,089 mmol), pyridin (0,299 ml, 3,706 mmol) và etansunfonyl clorua (0,477 g, 3,706 mmol) trong diclorometan (30 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl 4-(4-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,800 g, 67,5%).

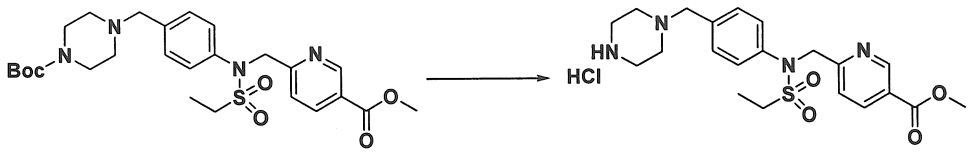
Bước 4: tert-butyl 4-(4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,528 g, 2,295 mmol) và kali iodua (0,069 g, 0,417 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt

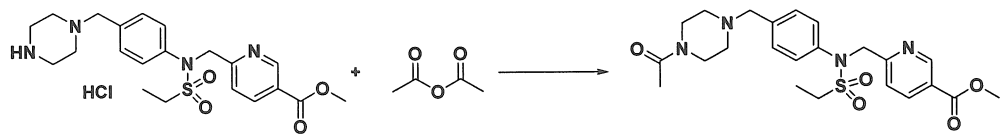
độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 4-(4-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,800 g, 2,086 mmol) và kali cacbonat (0,432 g, 3,129 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong additional 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch 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 4-(4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,623 g, 56,1%).

Bước 5: metyl 6-((N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



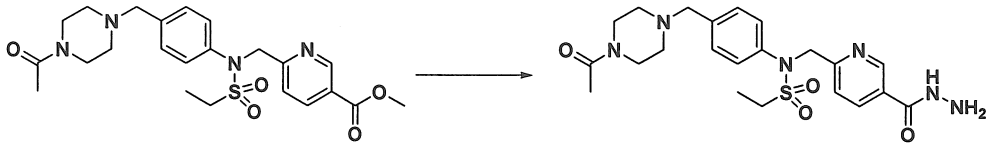
Dung dịch của tert-butyl 4-(4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,623 g, 1,170 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,170 ml, 4,678 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và tiếp đó, hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,500 g, 91,2%, chất rắn màu vàng).

Bước 6: metyl 6-((N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



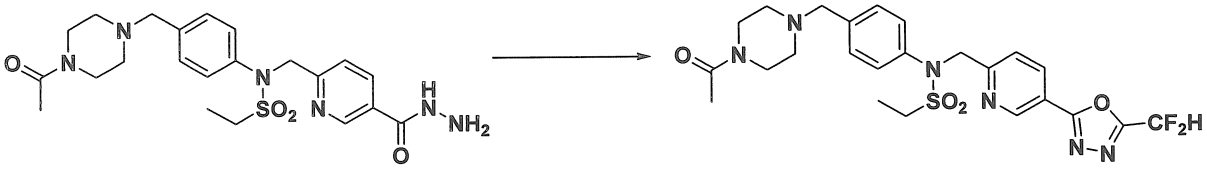
Dung dịch của metyl 6-((N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,320 mmol), trietylamin (0,067 ml, 0,480 mmol) và anhydrit axetic (0,042 g, 0,416 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,090 g, 59,3%),

Bước 7: N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,090 g, 0,190 mmol) và hydrazin hydrat (0,095 g, 1,896 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 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 (N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,071 g, 78,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 8: Hợp chất 11386

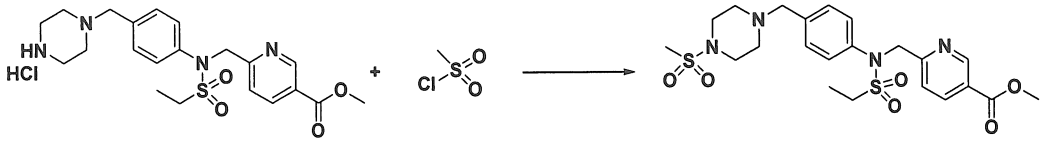


Hỗn hợp của N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,072 g, 0,152 mmol), trietylamin (0,085 ml, 0,607 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,033 ml, 0,303 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,026 g, 32,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,39 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,77 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,39 (s, 4H), 6,95 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,22 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,43 (s, 4H), 2,09 (s, 3 H), 1,47 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 535,34 (M^++1).

Ví dụ 106: Hợp chất 11387, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit

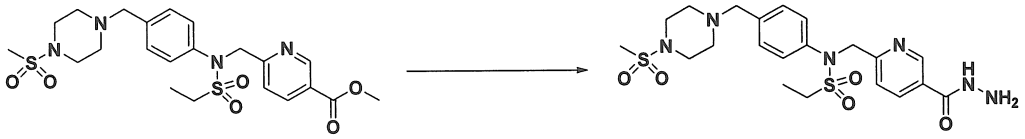
Bước 1: metyl 6-((N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-((N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,320 mmol),

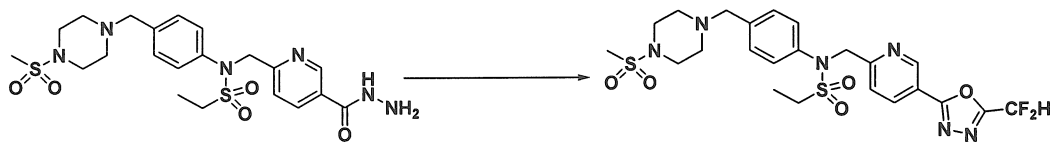
trietylamin (0,067 ml, 0,480 mmol) và metansunfonyl clorua (0,032 ml, 0,416 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,094 g, 57,6%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,094 g, 0,184 mmol) và hydrazin hydrat (0,092 g, 1,841 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 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 (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit, 0,069 g, 73,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11387



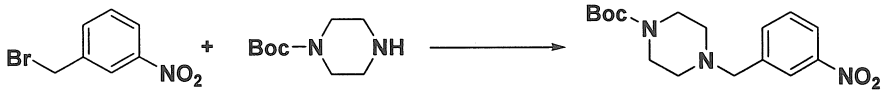
Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit (0,090 g, 0,176 mmol),

trietylamin (0,098 ml, 0,705 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,038 ml, 0,353 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,031 g, 30,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (td, 1H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,39 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,70 (ddd, 1H, J = 8,2, 4,7, 0,9 Hz), 7,53 – 7,44 (m, 2 H), 7,46 – 7,37 (m, 2 H), 7,11 – 6,80 (m, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,72 (s, 1 H), 3,55 – 3,50 (m, 3 H), 3,22 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 3,06 (s, 4H), 2,84 (s, 3 H), 1,44 (s, 5H); **LRMS** (ES) m/z 571,37 (M^++1).

Ví dụ 107: Hợp chất 11388, N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

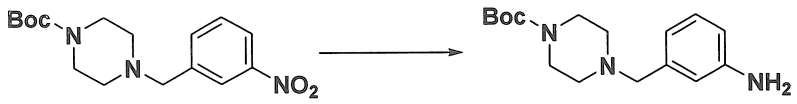
Bước 1: Tert-butyl 4-(3-nitrobenzyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của 1-(bromometyl)-3-nitrobenzen (1,000 g, 4,629 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,209 ml, 6,943 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,948 g, 5,092 mmol) trong axetonitril (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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

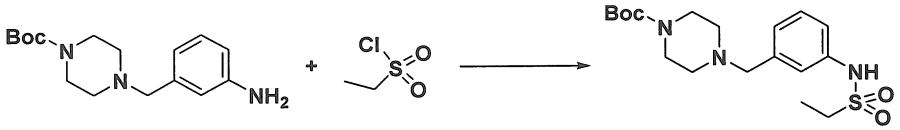
sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được tert-butyl 4-(3-nitrobenzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng (1,050 g, 70,6%).

Bước 2: tert-butyl 4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-cacboxylat



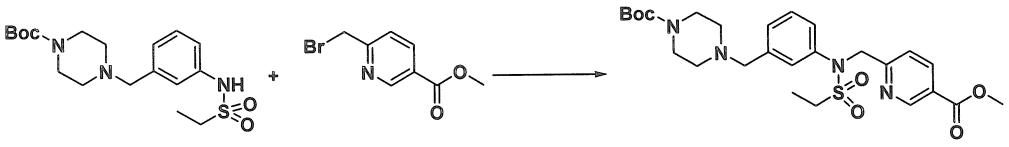
Dung dịch của tert-butyl 4-(3-nitrobenzyl)piperazin-1-cacboxylat (1,050 g, 3,267 mmol), amoni clorua (0,874 g, 16,336 mmol) và bụi kẽm (1,068 g, 16,336 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml)/nước (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được bổ sung vào dịch lọc, sau đó 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-(3-aminobenzyl)piperazin-1-cacboxylat, 0,940 g, 98,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: tert-butyl 4-(3-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



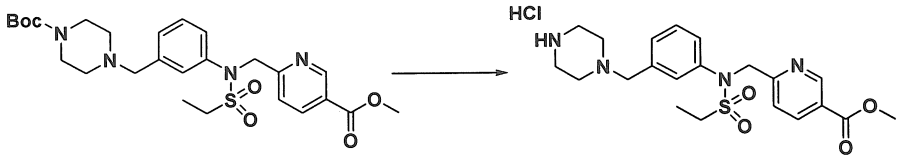
Dung dịch của tert-butyl 4-(3-aminobenzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,940 g, 3,226 mmol), pyridin (0,312 ml, 3,871 mmol) và etansunfonyl clorua (0,456 g, 3,548 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được tách, rồi 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 4-(3-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,080 g, 87,3%).

Bước 4: tert-butyl 4-(3-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,713 g, 3,098 mmol) và kali iodua (0,093 g, 0,563 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 4-(3-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (1,080 g, 2,816 mmol) và kali cacbonat (0,584 g, 4,224 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 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 4-(3-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,616 g, 41,1%).

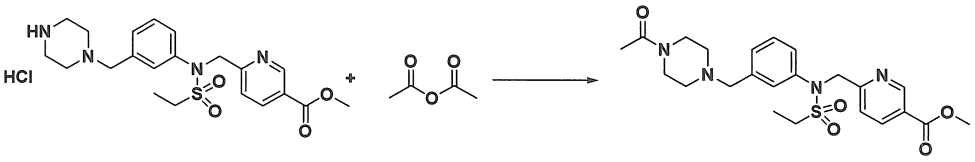
Bước 5: metyl 6-((N-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(3-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,616 g, 1,156 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,156 ml, 4,626 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không

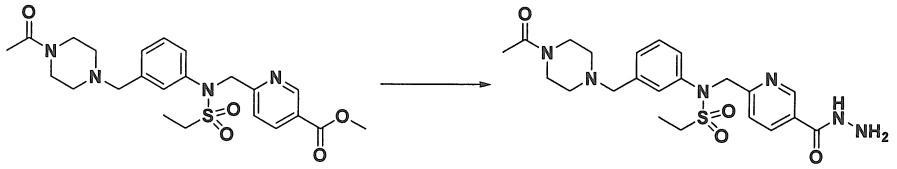
cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,520 g, 95,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 6: metyl 6-((N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-((N-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,320 mmol), trietylamin (0,067 ml, 0,480 mmol) và anhydrit axetic (0,039 g, 0,384 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,094 g, 61,9%),

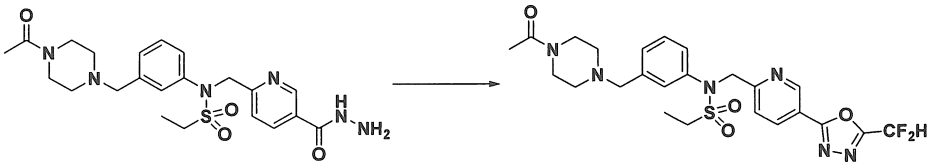
Bước 7: N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,094 g, 0,198 mmol) và hydrazin hydrat (0,099 g, 1,981 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ, và được làm mát về 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 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 (N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,064 g, 68,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 8: Hợp chất 11388

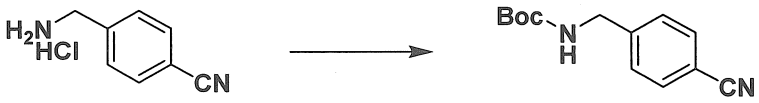


Hỗn hợp của N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,061 g, 0,129 mmol), trietylamin (0,072 ml, 0,514 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,257 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,018 g, 26,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,38 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,76 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,44 (s, 1 H), 7,35 – 7,23 (m, 3 H), 7,13 – 6,77 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,88 – 3,33 (m, 6H), 3,21 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,40 (s, 4H), 2,08 (s, 3 H), 1,46 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 535,47 (M^++1).

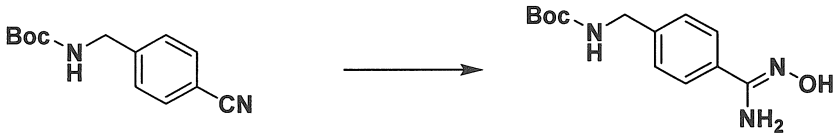
Ví dụ 108: Hợp chất 11389, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: (tert-butyl (4-xyanobenzyl)cacbamat



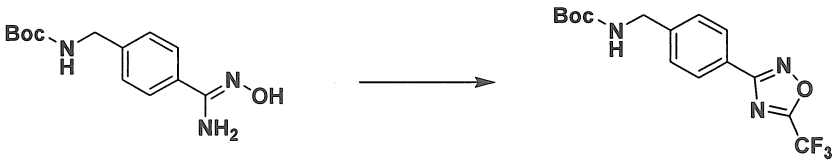
Trietylamin (4,932 ml, 35,583 mmol) được bổ sung vào dung dịch 4-(aminometyl)benzonitril hydroclorua (5,000 g, 29,652 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở cùng nhiệt độ với Di-tert-butyl dicacbonat (6,795 g, 31,135 mmol) và được khuấy bổ sung trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl (4-xyanobenzyl)cacbamat, 6,850 g, 99,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: tert-butyl (Z)-4-(N'-hydroxycarbamimidoyl)benzylcacbamat



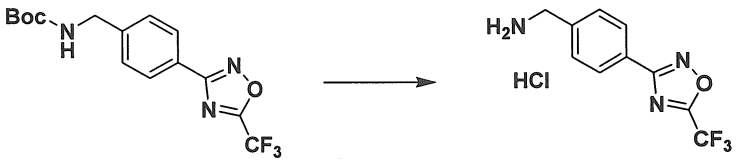
Hỗn hợp của tert-butyl 4-xyanobenzylcacbamat (6,800 g, 29,275 mmol), NH_2OH (6,103 g, 87,825 mmol), Na_2CO_3 (9,309 g, 87,825 mmol) và NH_2OH (dung dịch 50,00%, 5,372 ml, 87,825 mmol) trong etanol (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 14 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl (Z) -4-(N'-hydroxycarbamimidoyl)benzylcacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (7,500 g, 96,6%).

Bước 3: tert-butyl (4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)cacbamat



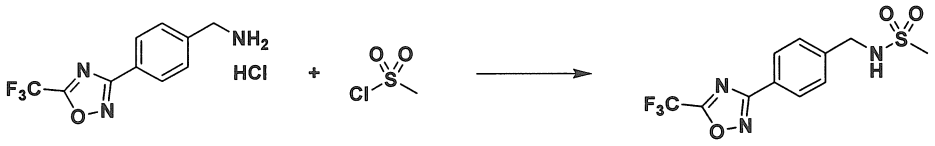
Trietylamin (5,298 ml, 38,219 mmol) được bổ sung vào dung dịch tert-butyl (Z)-(4-(N'-hydroxycarbamimidoyl)benzyl)cacbamat (7,800 g, 29,400 mmol) trong N,N-dimetylformamit (25 ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở 80°C với TFAA (4,305 ml, 32,340 mmol), được khuấy bổ sung 2 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng brine, 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 = 0-30%) để thu được tert-butyl (4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)cacbamat dưới dạng dầu không màu (5,240 g, 51,9%).

Bước 4: (4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metanamin hydroclorua



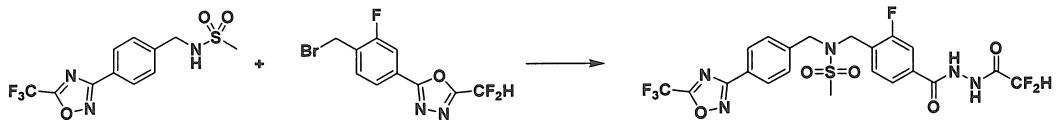
Dung dịch của tert-butyl (4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)cacbamat (5,240 g, 15,263 mmol) trong diclorometan (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được trộn với HCl (dung dịch 4,00 M, 4,197 ml, 16,789 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được (4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metanamin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (3,900 g, 91,4%).

Bước 5: N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit



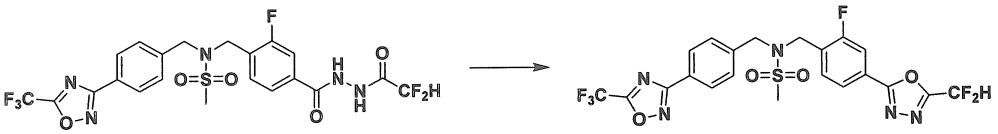
Trietylamin (0,060 ml, 0,429 mmol) được bổ sung vào dung dịch (4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metanamin hydroclorua (0,100 g, 0,358 mmol) trong diclorometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở cùng nhiệt độ với metansunfonyl clorua (0,028 ml, 0,358 mmol) và được khuấy bổ sung trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit, 0,110 g, 95,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,043 g, 0,141 mmol) và kali iodua (0,004 g, 0,027 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit (0,043 g, 0,134 mmol) và kali cacbonat (0,028 g, 0,201 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-35%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,050 g, 66,1%),

Bước 7: Hợp chất 11389

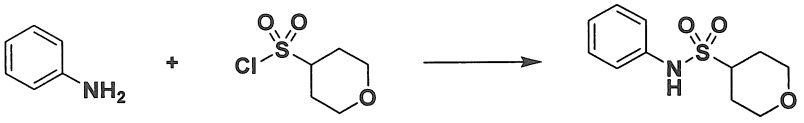


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit (0,050 g, 0,088 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,063 g, 0,265 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được làm nóng ở 130°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-25%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,025 g, 51,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7,94 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 25,9, 17,9 Hz), 7,70 – 7,67 (m, 1,25 H), 7,62 (t, 5 H, J = 7,8 Hz), 7,56 (s, 0,5 H), 7,50 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,43 (s, 0,25 H), 4,60 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,17 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 548,38 (M^++1).

Ví dụ 109: Hợp chất 11390, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit

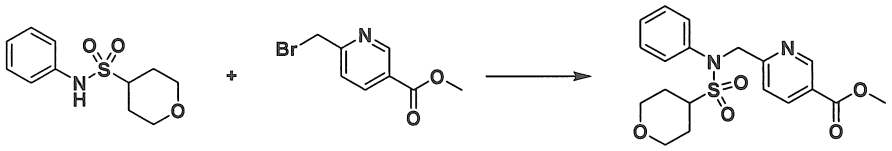
Bước 1: N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit



Dung dịch của anilin (0,294 ml, 3,221 mmol) và trietylamin (0,539 ml, 3,866 mmol) trong diclorometan (8 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với tetrahydro-2H-pyran-4-sunfonyl clorua (0,624 g, 3,382 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng

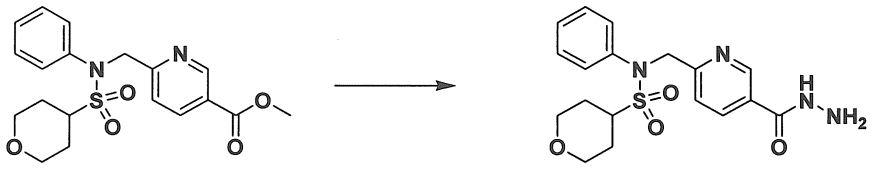
diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,650 g, 83,6%).

Bước 2: metyl 6-(((N-phenyltetrahydro-2H-pyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,497 g, 2,158 mmol) và kali iodua (0,068 g, 0,411 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit (0,496 g, 2,055 mmol) và kali cacbonat (0,369 g, 2,672 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung 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; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-(((N-phenyltetrahydro-2H-pyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,650 g, 81,0%).

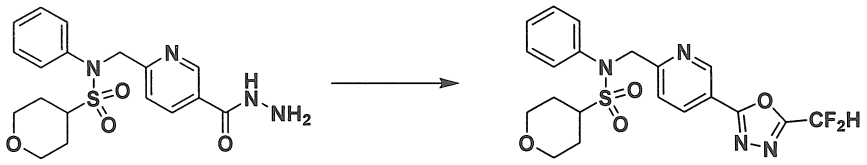
Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-(((N-phenyltetrahydro-2H-pyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,650 g, 1,665 mmol) và hydrazin monohydrat (0,405 ml, 8,324 mmol) trong etanol (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 8 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô

đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,580 g, 89,2%).

Bước 4: Hợp chất 11390

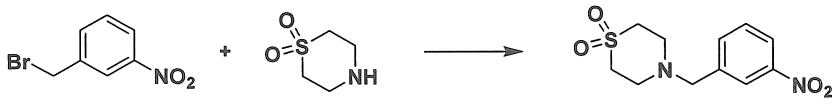


Trietylamin (0,039 ml, 0,277 mmol) được bổ sung vào dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit (0,054 g, 0,138 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,023 ml, 0,207 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, và được làm mát về 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. 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 = 0-40%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 88,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,38 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,75 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,40 (m, 2 Hz), 7,35 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 Hz), 7,05 (s, 0,25 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,25 H), 5,20 (s, 2 H), 4,11 – 4,07 (m, 2 H), 3,39 – 3,30 (m, 3 H), 2,20 – 1,99 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 451,35 (M++1).

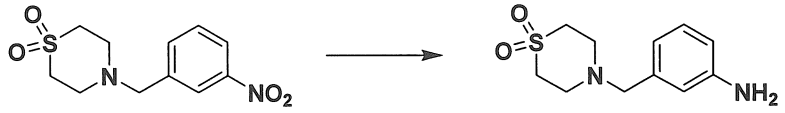
Ví dụ 110: Hợp chất 11392, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etansulfonamit

Bước 1: 4-(3-nitrobenzyl)thiomorpholin 1,1-dioxit



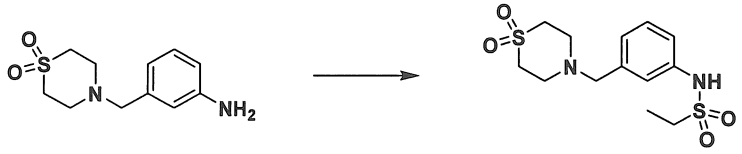
Dung dịch của 1-(bromometyl)-3-nitrobenzen (2,400 g, 11,110 mmol), thiomorpholin 1,1-dioxit (1,427 g, 10,554 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,516 ml, 14,442 mmol) trong axetonitril (16 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được 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 = 0-50%) để thu được 4-(3-nitrobenzyl)thiomorpholin 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (2,800 g, 93,2%).

Bước 2: 4-(3-aminobenzyl)thiomorpholin 1,1-dioxit



Dung dịch của 4-(3-nitrobenzyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (2,750 g, 10,174 mmol), kẽm (2,661 g, 40,696 mmol) và amoni clorua (2,177 g, 40,696 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml)/nước (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng màng lọc giấy để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào dịch lọc, sau đó 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 = 0-50%) để thu được 4-(3-aminobenzyl)thiomorpholin 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (2,100 g, 85,9%).

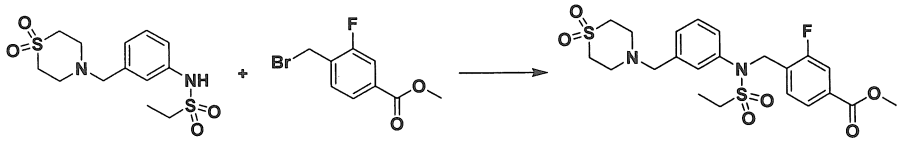
Bước 3: N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etansulfonamit



Dung dịch của 4-(3-aminobenzyl)thiomorpholin 1,1-dioxit (1,000 g, 4,161 mmol) và pyridin (0,402 ml, 4,993 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở

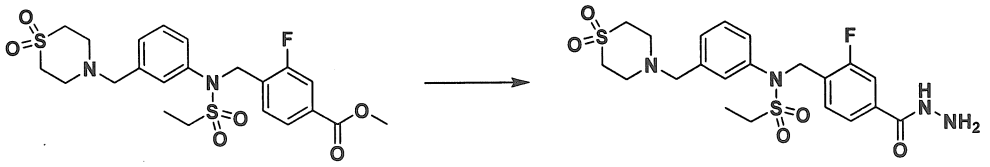
0°C với etansunfonyl clorua (0,387 ml, 4,369 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa 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 = 0-50%) để thu được N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,200 g, 86,8%).

Bước 4: metyl 4-((N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



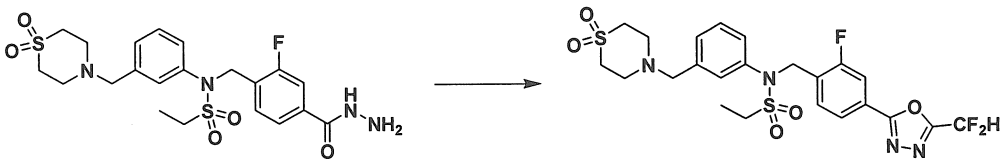
Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,531 g, 2,148 mmol) và kali iodua (0,068 g, 0,409 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etansulfonamit (0,680 g, 2,046 mmol) và kali cacbonat (0,368 g, 2,659 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được metyl 4-((N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,880 g, 86,3%).

Bước 5: N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,880 g, 1,765 mmol) và hydrazin monohydrat (0,257 ml, 5,295 mmol) trong etanol (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 14 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,850 g, 96,6%).

Bước 6: Hợp chất 11392



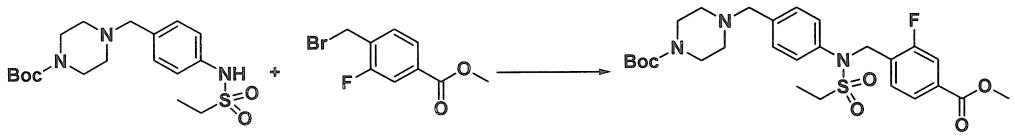
Trietylamin (0,028 ml, 0,201 mmol) được bổ sung vào dung dịch N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit (0,050 g, 0,100 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,016 ml, 0,150 mmol), được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về 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 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-80%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)phenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,045 g, 80,3%),

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,84 – 7,66 (m, 2 H), 7,32 – 7,28 (m, 2 Hz), 7,25 –7,21 (m, 2 Hz), 7,02 (s, 0,25 H), 6,89 (s, 0,5 H),

6,77 (s, 0,25 H), 5,03 (s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,13 (q, 2 H, J = 7,4 Hz), 3,02 (m, 4 H), 2,87 (m, 4 H), 1,45 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 560,47 (M^++1).

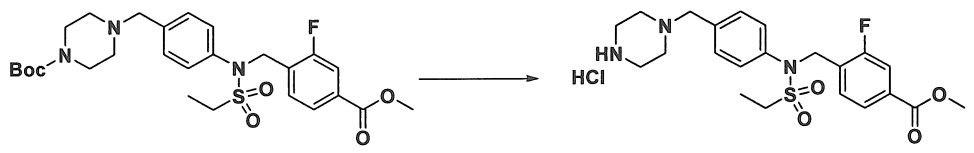
Ví dụ 111: Hợp chất 11402, N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)etansulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,454 g, 1,836 mmol) và kali iodua (0,055 g, 0,334 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 4-(4-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,640 g, 1,669 mmol) và kali cacbonat (0,346 g, 2,503 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 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 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,780 g, 85,0%).

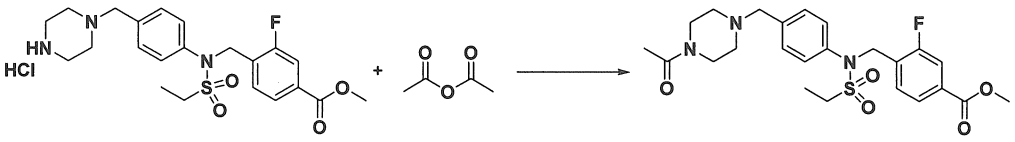
Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,780 g,

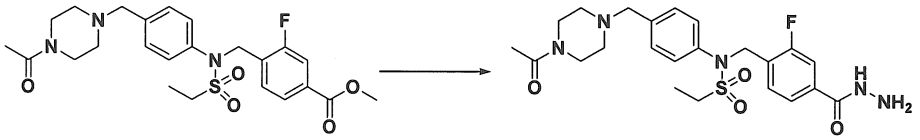
1,419 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,419 ml, 5,676 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,680 g, 98,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: metyl 4-((N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,412 mmol), trietylamin (0,086 ml, 0,617 mmol) và anhydrit axetic (0,047 ml, 0,494 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,130 g, 64,3%, dầu màu vàng).

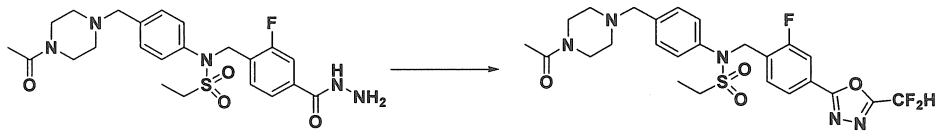
Bước 4: N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,130 g, 0,264 mmol) và

hydrazin monohydrat (0,129 ml, 2,645 mmol) trong etanol (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. Hợp chất mong muốnđược sử dụng mà không cần tinh chế thêm (N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit, 0,096 g, 73,8%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11402

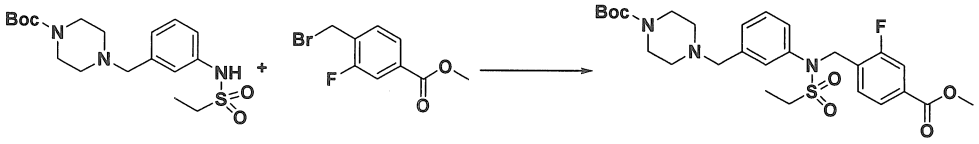


Hỗn hợp của N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit (0,096 g, 0,195 mmol), trietylamin (0,109 ml, 0,781 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,042 ml, 0,391 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,021 g, 19,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 – 7,66 (m, 2 H), 7,30 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 7,10 – 6,72 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,52 – 3,42 (m, 4H), 3,20 – 3,08 (m, 2 H), 2,41 (s, 4H), 2,08 (d, 3 H, J = 1,5 Hz), 1,51 – 1,39 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 552,45 (M^++1).

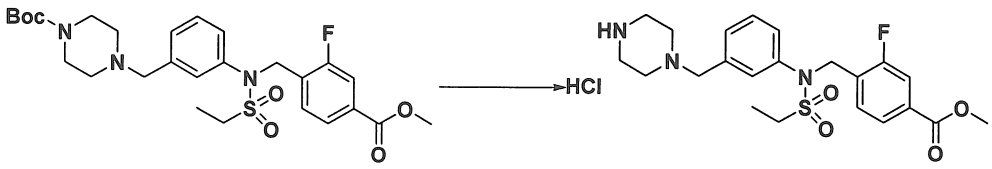
Ví dụ 112: Hợp chất 11403, N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)etansulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(3-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,454 g, 1,836 mmol) và kali iodua (0,055 g, 0,334 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 4-(3-(etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,640 g, 1,669 mmol) và kali cacbonat (0,346 g, 2,503 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 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 4-(3-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,780 g, 85,0%).

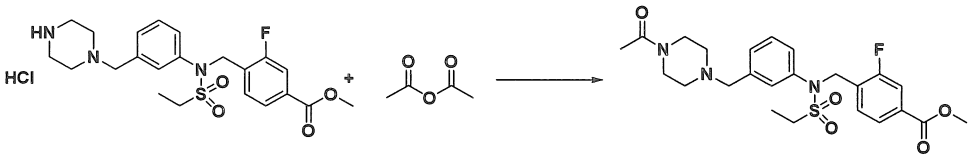
Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(3-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (0,780 g, 1,419 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,419 ml, 5,676 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 3-flo-4-((N-(3-(piperazin-1-

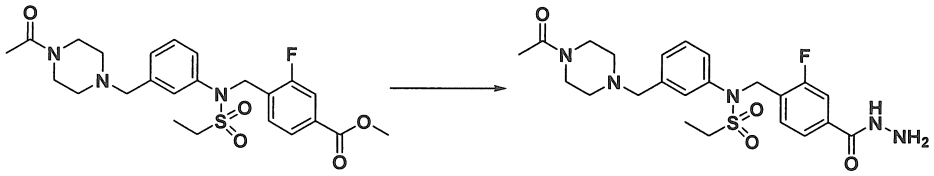
ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,680 g, 98,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: metyl 4-((N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,412 mmol), trietylamin (0,086 ml, 0,617 mmol) và anhydrit axetic (0,050 ml, 0,535 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,160 g, 79,1%).

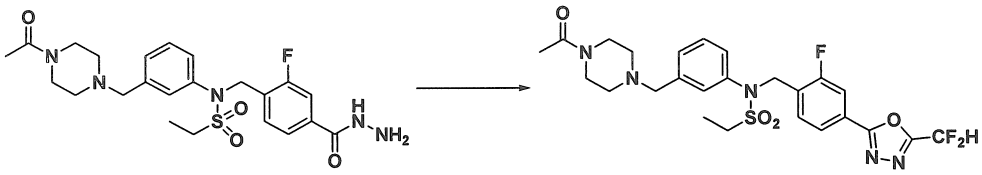
Bước 4: N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,160 g, 0,325 mmol) và hydrazin monohydrat (0,158 ml, 3,255 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 (N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit, 0,096 g, 60,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11403

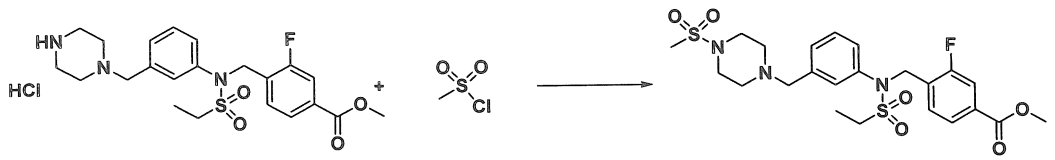


Hỗn hợp của N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit (0,096 g, 0,195 mmol), trietylamin (0,109 ml, 0,781 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,042 ml, 0,391 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,021 g, 19,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,73 – 7,63 (m, 2 H), 7,34 – 7,25 (m, 2 H), 7,27 – 7,18 (m, 2 H), 7,11 – 6,77 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,57 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz), 3,51 – 3,39 (m, 4H), 3,15 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 2,33 (t, 4H, *J* = 10,2 Hz), 2,06 (s, 3 H), 1,45 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); LRMS (ES) m/z 552,51 (M^++1).

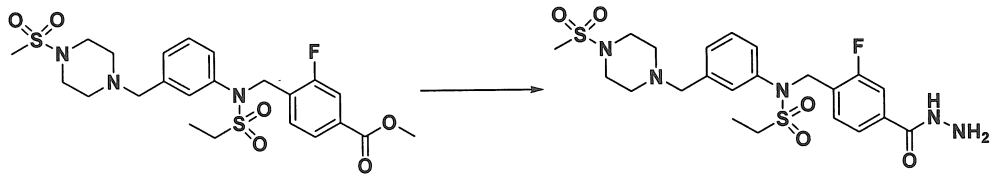
Ví dụ 113: Hợp chất 11404, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit

Bước 1: metyl 3-flo-4-((N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat



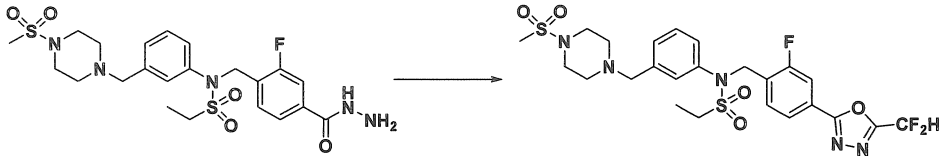
Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,412 mmol), trietylamin (0,086 ml, 0,617 mmol) và metansunfonyl clorua (0,041 ml, 0,535 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,130 g, 59,9%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat (0,130 g, 0,246 mmol) và hydrazin monohydrat (0,120 ml, 2,464 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 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 (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit, 0,092 g, 70,8%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 11404

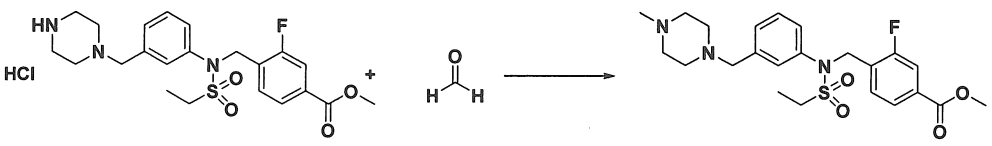


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit (0,160 g, 0,303 mmol), trietylamin (0,169 ml, 1,213 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,066 ml, 0,606 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,110 g, 61,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,73 – 7,63 (m, 2 H), 7,36 – 7,16 (m, 4H), 7,11 – 6,75 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,21 – 3,10 (m, 6H), 2,78 (s, 3 H), 2,45 (s, 4H), 1,51 – 1,40 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 588,48 (M^++1).

Ví dụ 114: Hợp chất 11405, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit

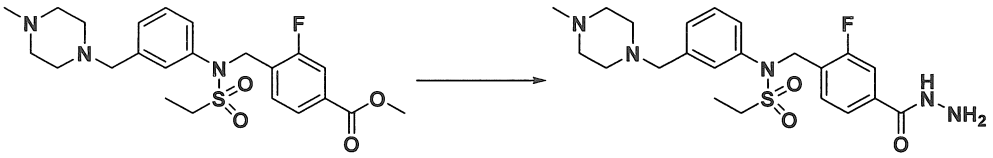
Bước 1: metyl 3-flo-4-((N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,200 g, 0,412 mmol),

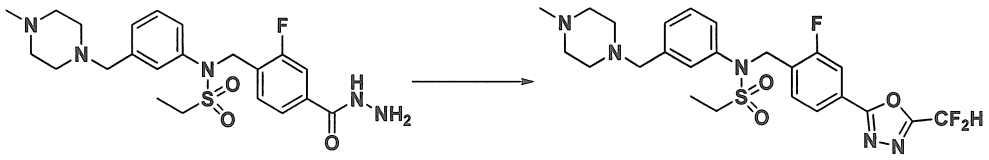
formandehit (0,037 g, 1,235 mmol) và axit axetic (0,026 ml, 0,453 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,131 g, 0,617 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,120 g, 62,9%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat (0,120 g, 0,259 mmol) và hydrazin monohydrat (0,126 ml, 2,589 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về 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 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-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit, 0,089 g, 74,2%, chất rắn màu vàng).

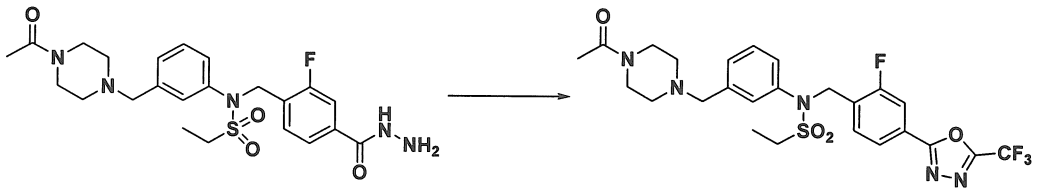
Bước 3: Hợp chất 11405



Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit (0,150 g, 0,324 mmol), trietylamin (0,180 ml, 1,294 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,070 ml, 0,647 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,090 g, 53,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,75 – 7,65 (m, 2 H), 7,34 – 7,18 (m, 4H), 7,12 – 6,73 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,15 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,71 – 2,40 (m, 8H), 2,37 (s, 3 H), 1,47 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 524,50 (M^++1).

<u>Ví dụ 115: Hợp chất 11406,</u> <u>N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)etansulfonamit</u>



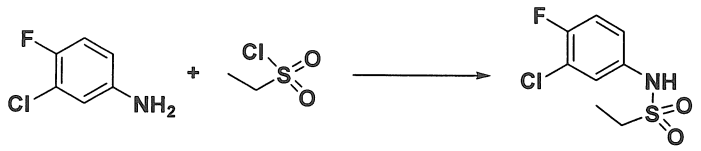
Hỗn hợp của N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etansulfonamit (0,052 g, 0,106 mmol), trietylamin (0,059 ml, 0,423 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,030 ml, 0,212 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-100%) để thu được N-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-

(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,021 g, 34,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 – 7,68 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,48 – 7,32 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,18 (q, 3H, J = 7,4 Hz), 3,07 (s, 5H), 2,13 (s, 3 H), 1,46 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); LRMS (ES) m/z 570,56 (M^++1).

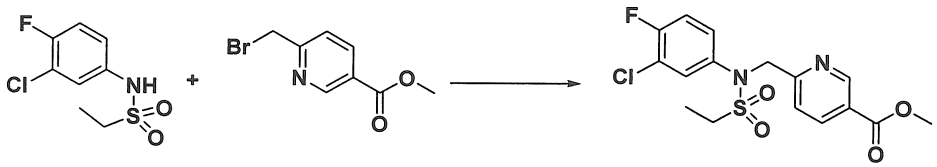
Ví dụ 116: Hợp chất 11411, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)etansulfonamit



Dung dịch của 3-cloro-4-floanilin (2,000 g, 13,740 mmol), pyridin (1,328 ml, 16,488 mmol) và etansunfonyl clorua (1,943 g, 15,114 mmol) trong diclorometan (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 axit clohydric 1 N, 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-flophenyl)etansulfonamit, 2,100 g, 64,3%, chất rắn màu đen).

Bước 2: metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,658 g, 2,861 mmol) và kali iodua (0,086 g, 0,520 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được trộn ở 50°C với N-(3-cloro-4-flophenyl)etansulfonamit (0,600 g, 2,601 mmol) và kali cacbonat

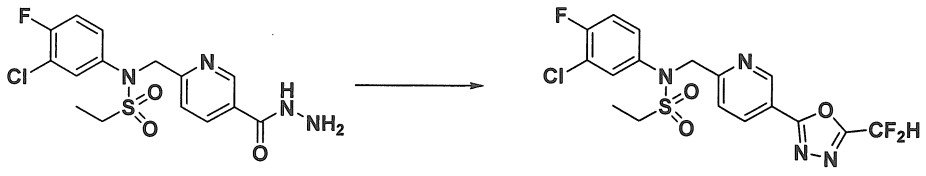
(0,539 g, 3,902 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng 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 metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,510 g, 50,7%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,510 g, 1,318 mmol) và hydrazin monohydrat (0,641 ml, 13,184 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng 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 (N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,300 g, 58,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11411



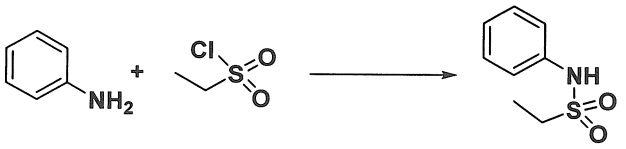
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,150 g, 0,388 mmol), trietylamin (0,216 ml, 1,551 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,084 ml, 0,776 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để 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 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 N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,092 g, 53,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,9 Hz), 8,42 (ddd, 1H, J = 8,3, 2,3, 0,7 Hz), 7,70 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,54 (ddd, 1H, J = 6,5, 2,7, 0,7 Hz), 7,38 – 7,26 (m, 1 H), 7,16 – 7,09 (m, 1 H), 7,09 – 6,81 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,21 (qd, 2H, J = 7,4, 0,7 Hz), 1,45 (td, 3H, J = 7,4, 0,8 Hz); **LRMS** (ES) m/z 447,44 (M^++1).

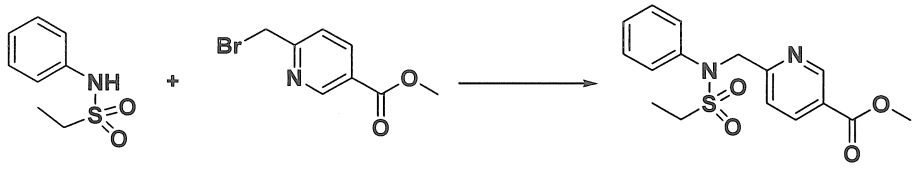
Ví dụ 117: Hợp chất 11412, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: N-phenyletansulfonamit



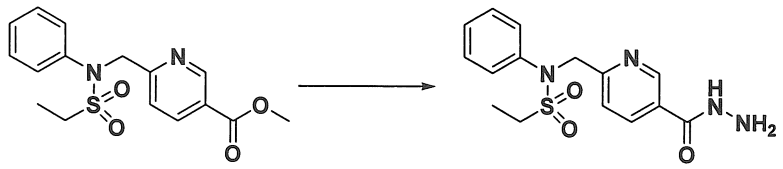
Trietylamin (1,946 ml, 13,959 mmol) được bổ sung vào dung dịch anilin (0,980 ml, 10,738 mmol) trong diclorometan (12 ml) được chuẩn bị ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với etansunfonyl clorua (1,119 ml, 11,811 mmol và được khuấy bổ sung 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được N-phenyletansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (1,400 g, 70,4%).

Bước 2: metyl 6-((N-phenyletylsunfonamido)metyl)nicotinat



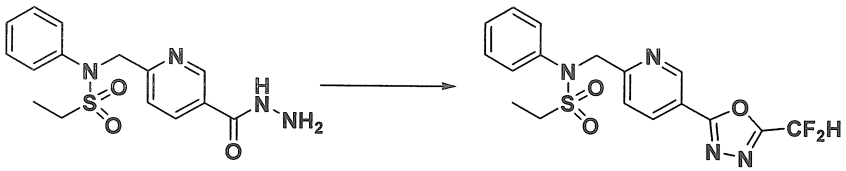
Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,710 g, 3,088 mmol) và kali iodua (0,093 g, 0,561 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với N-phenyletansulfonamit (0,520 g, 2,807 mmol) và kali cacbonat (0,582 g, 4,211 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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 = 0-100%) để thu được metyl 6-((N-phenyletylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,500 g, 53,3%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-phenyletylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,300 g, 0,897 mmol) và hydrazin monohydrat (0,436 ml, 8,972 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, 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 (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletansulfonamit, 0,220 g, 73,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11412

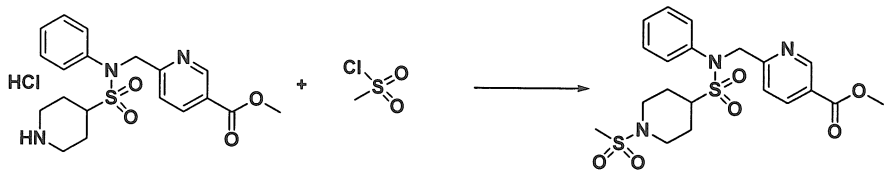


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletansulfonamit (0,220 g, 0,658 mmol), trietylamin (0,367 ml, 2,632 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,143 ml, 1,316 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản 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 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 46,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,8 Hz), 7,48 – 7,24 (m, 5H), 7,09 – 6,80 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,21 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,46 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 395,43 (M^++1).

Ví dụ 118: Hợp chất 11426, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

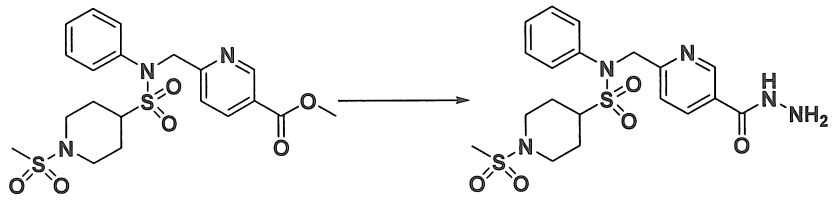
Bước 1: metyl 6-(((1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,165 g, 0,387 mmol), trietylamin (0,081 ml, 0,581 mmol) và metansunfonyl clorua (0,036 ml, 0,465 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản

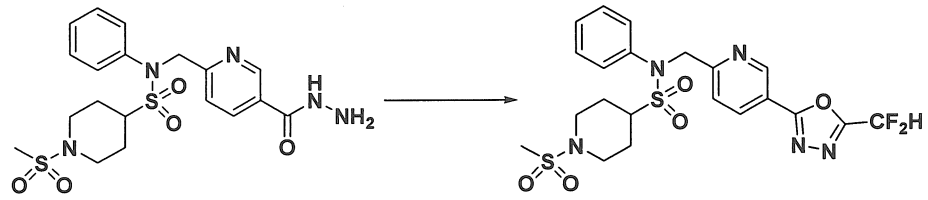
ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được metyl 6-(((1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,110 g, 60,7%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Dung dịch của metyl 6-(((1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,110 g, 0,235 mmol) và hydrazin monohydrat (0,118 g, 2,353 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 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 (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit, 0,086 g, 78,2%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 11426



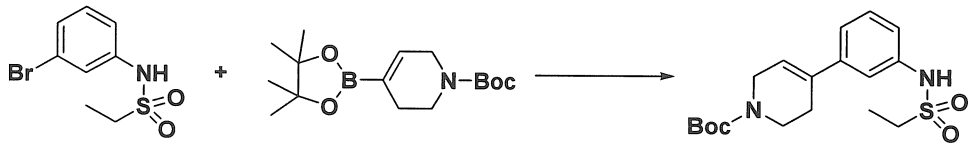
Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,086 g, 0,184 mmol), trietylamin (0,103 ml, 0,736 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,040 ml, 0,368 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong

12 giờ và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(metylsunfonyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,053 g, 54,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1 H), 8,40 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,46 – 7,32 (m, 3 H), 7,34 – 7,26 (m, 2 H), 7,11 – 6,78 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 3,96 – 3,88 (m, 2 H), 3,31 – 3,21 (m, 1 H), 2,86 – 2,76 (m, 5H), 2,32 – 2,23 (m, 2 H), 2,15 – 2,01 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 528,51 (M^++1).

Ví dụ 119: Hợp chất 11427, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etansulfonamit

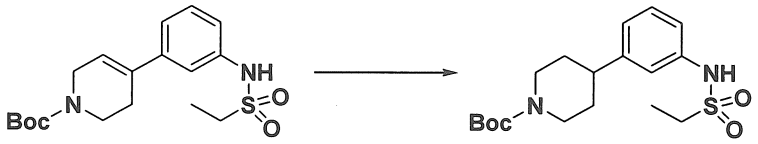
Bước 1: tert-butyl 4-(3-(etylsunfonamido)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat



Hỗn hợp của N-(3-bromophenyl)etansulfonamit (1,000 g, 3,786 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (1,288 g, 4,164 mmol), [1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)-ferrocene]paladi(II)Diclorua (0,247 g, 0,379 mmol) và natri cacbonat (0,602 g, 5,679 mmol) trong 1,4-dioxan (50 ml)/nước (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh và được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được bổ sung vào dịch lọc, sau đó 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 tert-

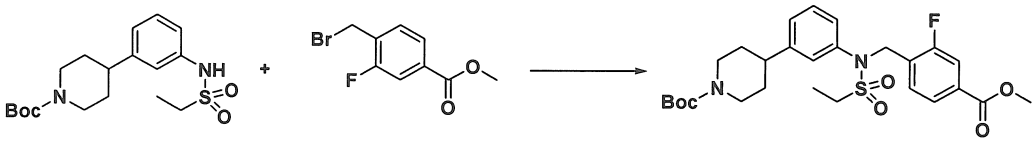
butyl 4-(3-(etylsunfonamido)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,300 g, 93,7%).

Bước 2: tert-butyl 4-(3-(etylsunfonamido)phenyl)piperidin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(3-(etylsunfonamido)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (0,900 g, 2,456 mmol) trong Pd/C (50 mg) và metanol (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ dưới sự có mặt của khí H_2 và được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn. Tiếp đó, nước được bổ sung vào dịch lọc, sau đó 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-(3-(etylsunfonamido)phenyl)piperidin-1-cacboxylat, 0,820 g, 90,6%, chất rắn màu vàng).

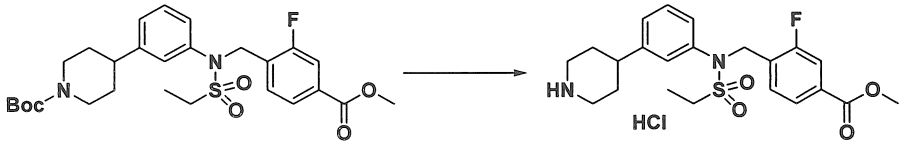
Bước 3: tert-butyl 4-(3-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)phenyl)piperidin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,605 g, 2,448 mmol) và kali iodua (0,074 g, 0,445 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 4-(3-(etylsunfonamido)phenyl)piperidin-1-cacboxylat (0,820 g, 2,225 mmol) và kali cacbonat (0,461 g, 3,338 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 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;

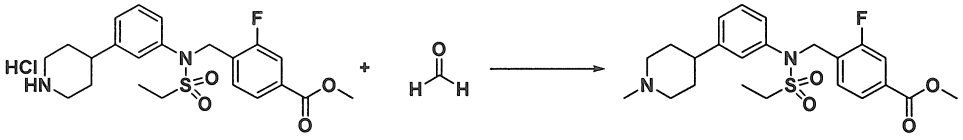
etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl 4-(3-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)phenyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,900 g, 75,6%).

Bước 4: metyl 3-flo-4-((N-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(3-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)etylsunfonamido)phenyl)piperidin-1-cacboxylat (0,900 g, 1,683 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,683 ml, 6,734 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 3-flo-4-((N-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,750 g, 94,6%, chất rắn màu vàng).

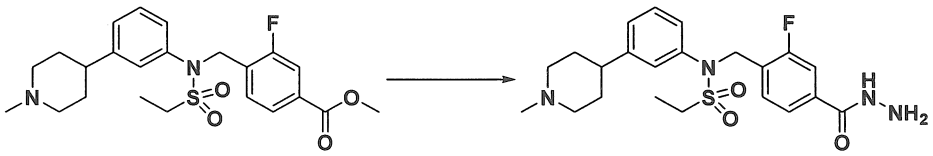
Bước 5: metyl 3-flo-4-((N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,300 g, 0,637 mmol), formandehit (0,057 g, 1,911 mmol) và axit axetic (0,044 ml, 0,764 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,202 g, 0,955 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ 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

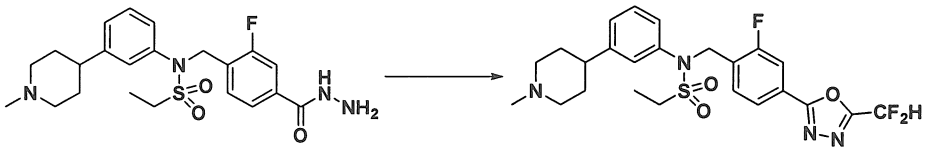
được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,264 g, 92,4%).

Bước 6: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etylsunfonamido)metyl)benzoat (0,264 g, 0,589 mmol) và hydrazin monohydrat (0,286 ml, 5,886 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòngđể 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etansulfonamit, 0,176 g, 66,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 7: Hợp chất 11427



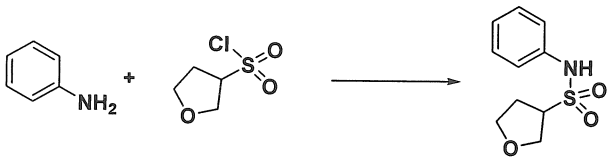
Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etansulfonamit (0,176 g, 0,392 mmol), trietylamin (0,219 ml, 1,569 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,085 ml, 0,785 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung 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 = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,098 g, 49,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 – 7,64 (m, 2 H), 7,29 (d, 1 H, J = 15,5 Hz), 7,24 – 7,11 (m, 3 H), 7,08 – 6,73 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,14 (q, 4H, J = 7,4 Hz), 2,54 (tt, 1H, J = 11,9, 3,8 Hz), 2,48 (s, 3 H), 2,35 – 2,24 (m, 2 H), 2,07 – 1,91 (m, 2 H), 1,89 – 1,81 (m, 2 H), 1,46 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 509,40 (M^++1).

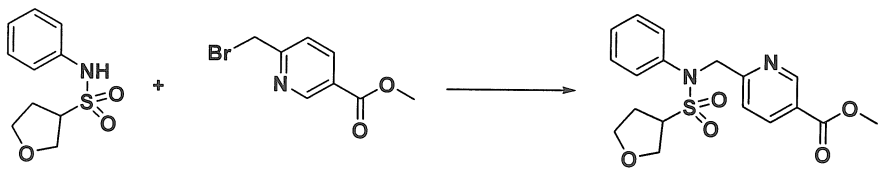
Ví dụ 120: Hợp chất 11428, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit

Bước 1: N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit



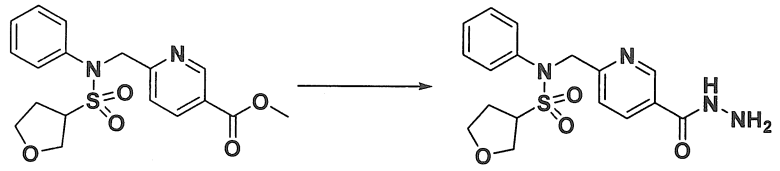
Dung dịch của anilin (0,147 ml, 1,611 mmol), trietylamin (0,337 ml, 2,416 mmol) và tetrahydrofuran-3-sunfonyl clorua (0,330 g, 1,933 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,300 g, 82,0%).

Bước 2: metyl 6-(((N-phenyltetrahydrofuran)-3-sunfonamido)metyl)nicotinat



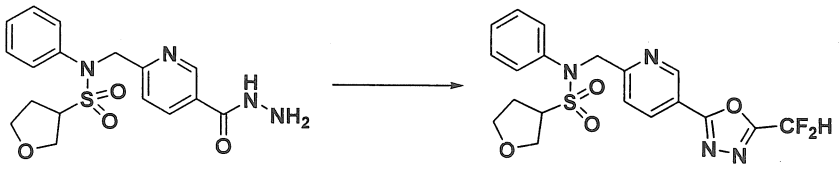
Dung dịch của N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit (0,300 g, 1,320 mmol), kali cacbonat (0,274 g, 1,980 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,334 g, 1,452 mmol) và kali iodua (0,110 g, 0,660 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 0-70%) để thu được metyl 6-(((N-phenyltetrahydrofuran)-3-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,120 g, 24,2%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit



Dung dịch của metyl 6-(((N-phenyltetrahydrofuran)-3-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,120 g, 0,319 mmol) và hydrazin monohydrat (0,155 ml, 3,188 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ được làm mát về 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 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 (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit, 0,082 g, 68,3%, chất rắn màu trắng).

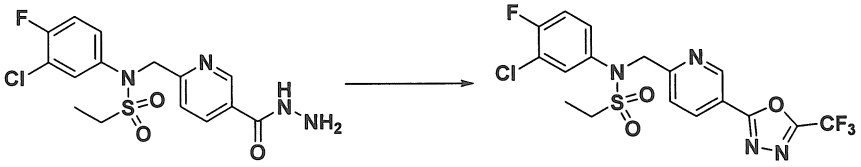
Bước 4: Hợp chất 11428



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit (0,082 g, 0,218 mmol), trietylamin (0,121 ml, 0,871 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,047 ml, 0,436 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydrofuran-3-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,051 g, 53,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,9 Hz), 8,39 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,72 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,47 – 7,25 (m, 5H), 7,11 – 6,77 (m, 1 H), 5,28 – 5,13 (m, 2 H), 4,20 – 3,91 (m, 4H), 3,85 (ddd, 1H, J = 8,8, 7,3, 6,1 Hz), 2,45 – 2,20 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 437,41 (M^++1).

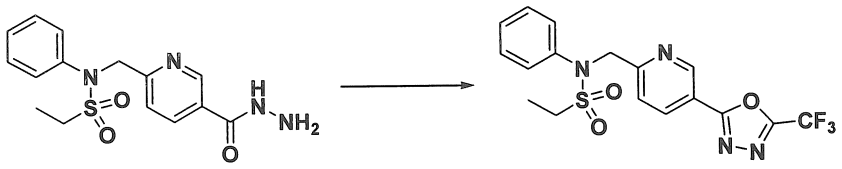
Ví dụ 121: Hợp chất 11429, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,068 g, 0,176 mmol), trietylamin (0,098 ml, 0,703 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,050 ml, 0,352 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 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 N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,042 g, 51,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,70 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,8 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,34 (ddd, 1H, J = 8,9, 4,1, 2,7 Hz), 7,12 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,13 (s, 2 H), 3,20 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,45 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 465,30 (M^++1).

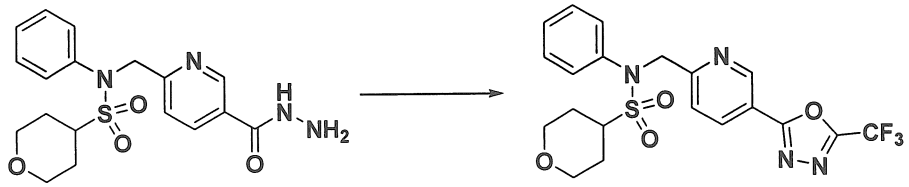
Ví dụ 122: Hợp chất 11430, N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletansulfonamit (0,056 g, 0,167 mmol), trietylamin (0,093 ml, 0,670 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,047 ml, 0,335 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 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 N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,036 g, 52,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,38 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,78 (dt, 1H, J = 8,3, 0,7 Hz), 7,47 – 7,40 (m, 2 H), 7,45 – 7,32 (m, 2 H), 7,36 – 7,24 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,20 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,50 – 1,41 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 413,0 (M^++1).

Ví dụ 123: Hợp chất 11431, N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit

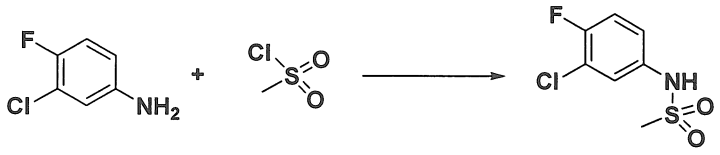


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyltetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit (0,095 g, 0,243 mmol), trietylamin (0,136 ml, 0,973 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,069 ml, 0,487 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để 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 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 N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,056 g, 49,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (dt, 1H, J = 2,1, 1,0 Hz), 8,39 (dt, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,78 (dt, 1H, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,43 (ddd, 2H, J = 8,3, 1,8, 0,8 Hz), 7,44 – 7,32 (m, 2 H), 7,36 – 7,21 (m, 1 H), 5,22 (d, 2H, J = 1,5 Hz), 4,19 – 4,07 (m, 2 H), 3,46 – 3,28 (m, 3 H), 2,10 – 1,96 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 469,30 (M^++1).

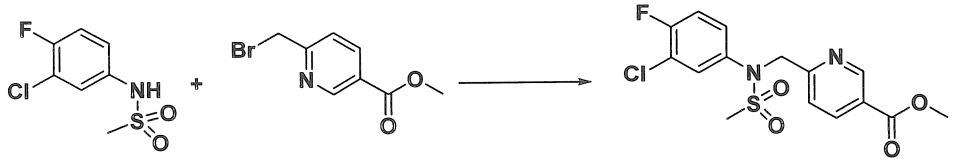
Ví dụ 124: Hợp chất 11432, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)metansulfonamit



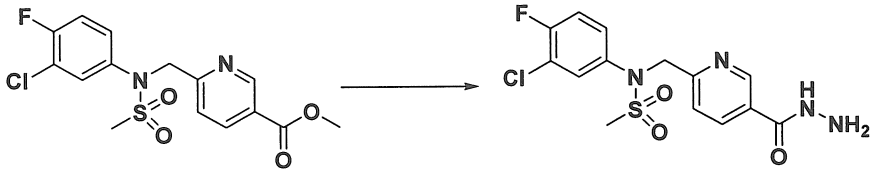
Dung dịch của 3-cloro-4-floanilin (2,000 g, 13,740 mmol), pyridin (1,217 ml, 15,114 mmol) và metansunfonyl clorua (1,276 ml, 16,488 mmol) trong diclorometan (80 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-flophenyl)metansulfonamit, 2,600 g, 84,6%, chất rắn màu đen).

Bước 2: metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,339 g, 1,476 mmol) và kali iodua (0,111 g, 0,671 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-(3-cloro-4-flophenyl)metansulfonamit (0,300 g, 1,341 mmol) và kali cacbonat (0,278 g, 2,012 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 12 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 metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,290 g, 58,0%).

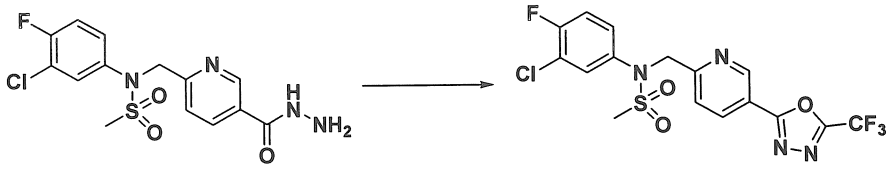
Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,100 g, 0,268 mmol) và hydrazin monohydrat (0,130 ml, 2,682 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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 (N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit, 0,071 g, 71,0%, chất rắn màu vàng).

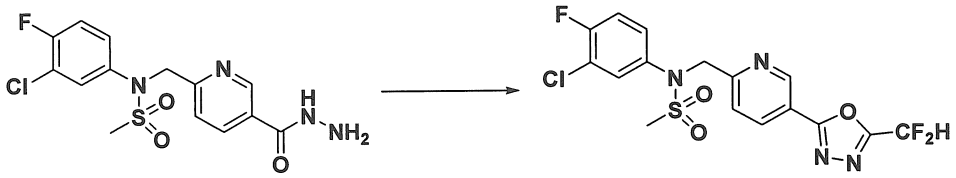
Bước 4: Hợp chất 11432



Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,071 g, 0,190 mmol), trietylamin (0,106 ml, 0,762 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,054 ml, 0,381 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 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 N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,036 g, 41,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,43 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,67 (dt, 1H, J = 8,3, 0,7 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,41 – 7,26 (m, 1 H), 7,14 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,11 (s, 2 H), 3,09 (d, 3 H, J = 0,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 451,38 (M^++1).

Ví dụ 125: Hợp chất 11433, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



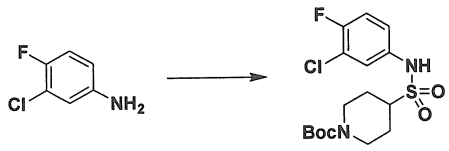
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,070 g, 0,188 mmol), trietylamin (0,105 ml, 0,751 mmol)

và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,047 ml, 0,376 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,046 g, 56,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,65 (dd, 1 H, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 6,5, 2,7 Hz), 7,34 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,1, 2,7 Hz), 7,14 (t, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,10 – 6,81 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 433,40 (M^++1).

Ví dụ 126: Hợp chất 11447, 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit

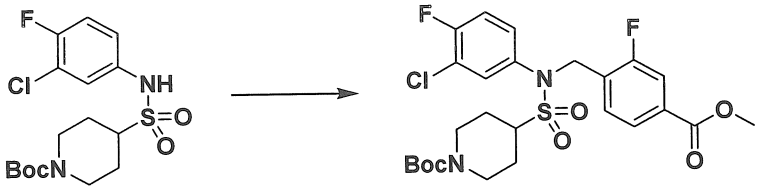
Bước 1: tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của 3-cloro-4-floanilin (2,200 g, 15,114 mmol) và tert-butyl 4-(clorosunfonyl)piperidin-1-cacboxylat (4,289 g, 15,114 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với trietylamin (2,528 ml, 18,137 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được tert-butyl 4-

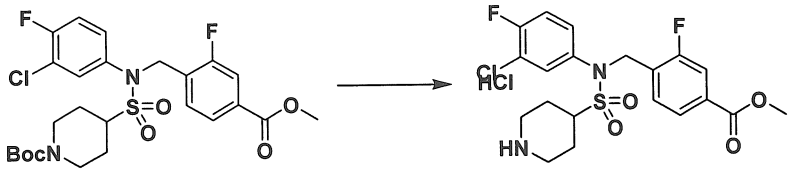
(N-(3-cloro-4-flophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat as pale purple solid (2,940 g, 49,5%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,500 g, 3,818 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,132 g, 4,582 mmol), kali cacbonat (0,792 g, 5,727 mmol) và kali iodua (0,951 g, 5,727 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,860 g, 87,1%).

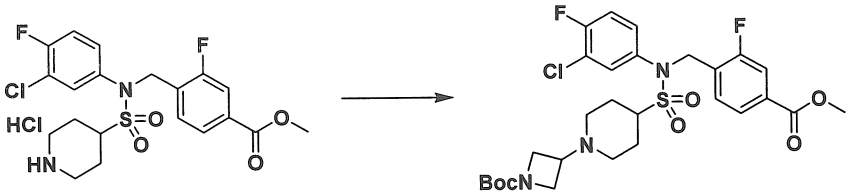
Bước 3: metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,860 g, 3,327 mmol) trong 1,4-dioxan (8 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 8,318 ml, 33,273 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và hexan (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được

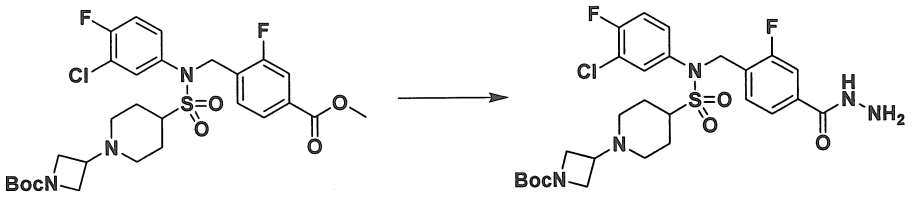
metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (1,620 g, 98,3%).

Bước 4: tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (1,300 g, 2,624 mmol), tert-butyl 3-oxoazetidin-1-cacboxylat (0,674 g, 3,937 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,686 ml, 3,937 mmol) trong diclorometan (50 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (1,112 g, 5,249 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; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,178 g, 73,1%).

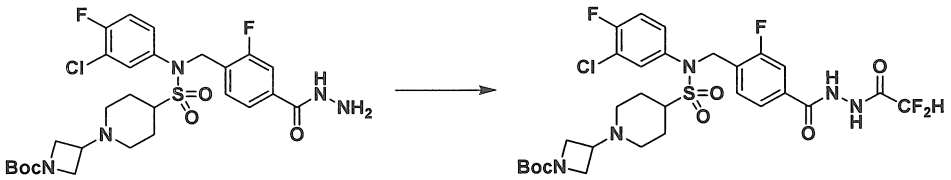
Bước 5: tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (1,178 g, 1,918 mmol) và hydrazin monohydrat (0,932 ml, 19,183 mmol) được trộn ở nhiệt độ

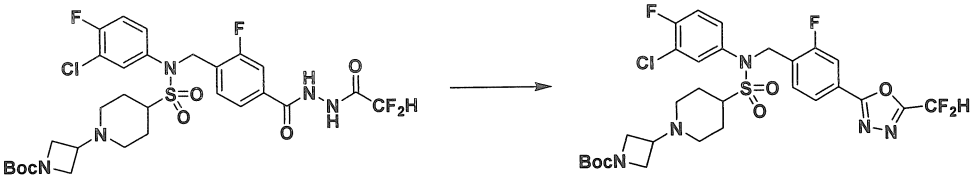
phòng trong etanol (20 ml), được khuấy ở 110°C trong 2 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước (100 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,149 g, 97,5%).

Bước 6: tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



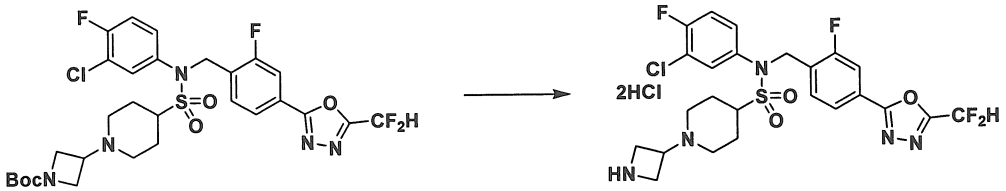
Dung dịch của tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (1,149 g, 1,871 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,244 ml, 2,245 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,489 ml, 2,807 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 30-60%) để thu được tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,058 g, 81,7%).

Bước 7: tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



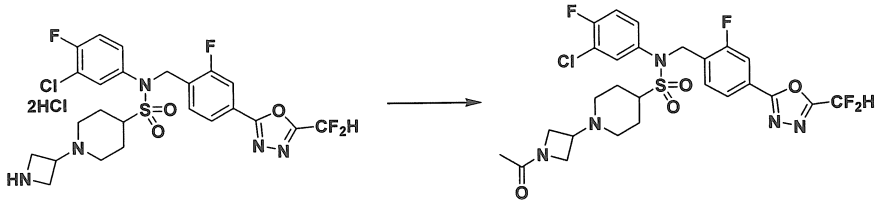
Dung dịch của tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (1,000 g, 1,445 mmol) trong diclorometan (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,134 ml, 1,734 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,377 ml, 2,167 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. 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 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 40 g; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,680 g, 69,8%).

Bước 8: 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 3-(4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)sulfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (0,680 g, 1,009 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, 5,044 ml, 20,175 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và hexan (70 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,620 g, 95,0%).

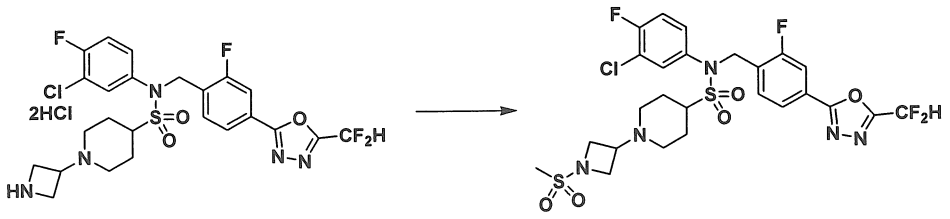
Bước 9: Hợp chất 11447



Bột nhão 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,077 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,008 ml, 0,116 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,047 ml, 0,271 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 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 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,023 g, 48,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (dd, 2H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,83 – 7,75 (m, 2 H), 7,71 – 7,62 (m, 1,25H), 7,54 (s, 0,5 H), 7,51 – 7,47 (m, 1 H), 7,44 – 7,36 (m, 1,25H), 5,12 (s, 2 H), 4,10 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 3,92 (dd, 1 H, J = 8,6, 5,0 Hz), 3,82 (t, 1 H, J = 8,5 Hz), 3,63 (m, 1 H), 3,12 – 3,06 (m, 1 H), 2,89 (t, 2 H, J = 12,8 Hz), 2,11 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,01 – 1,89 (m, 2 H), 1,89 (s, 3 H), 1,75 – 1,71 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 616,5 (M^++1).

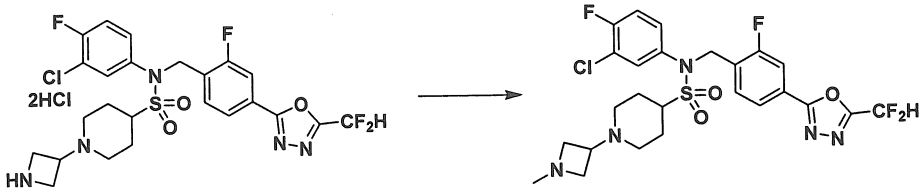
Ví dụ 127: Hợp chất 11448, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit



Bột nhão 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,077 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,009 ml, 0,116 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,047 ml, 0,271 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 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 = 50-80%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,026 g, 51,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,83 – 7,75 (m, 2 H), 7,70 – 7,61 (m, 1,25H), 7,54 (s, 0,5 H), 7,49 (m, 1 H), 7,44 – 7,36 (m, 1,25H), 5,12 (s, 2 H), 3,85 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 3,75 (dd, 2H, J = 8,4, 6,0 Hz), 3,16 (q, 1H, J = 6,5 Hz), 3,00 (s, 3 H), 2,87 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,10 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 1,97 – 1,86 (m, 2 H), 1,76 – 1,62 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 652,4 (M^++1).

Ví dụ 128: Hợp chất 11451, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

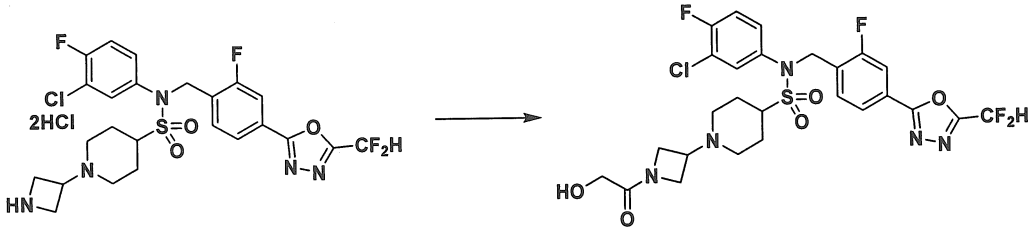


Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,100 g, 0,155 mmol) và formandehit (dung dịch 37,00%, 0,023 ml, 0,309 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,066 g, 0,309 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 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 = 0-15%) để thu được sản phẩm thô, rồi tiếp đó sản phẩm thô được pha loãng trong etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,022 g, 24,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (dd, 2H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,83 – 7,74 (m, 2 H), 7,70 – 7,61 (m, 1,25H), 7,54 (s, 0,5 H), 7,48 (m, 1 H), 7,45 – 7,35 (m, 1,25H), 5,11 (s, 2 H), 3,50 – 3,47 (m, 2 H), 2,92 – 2,86 (m, 3 H), 2,79 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,31 (s, 3 H), 2,08 – 2,04 (m, 2 H), 1,83 (t, 2 H, J = 11,5 Hz), 1,67 (dt, 2H, J = 12,2, 6,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 588,6 (M^++1).

Ví dụ 129: Hợp chất 11452, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit



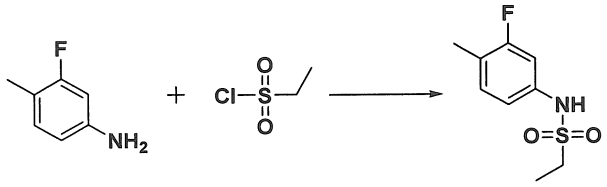
Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,100 g, 0,155 mmol), 2-hydroxyaxit axetic (0,013 g, 0,170 mmol) và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,031 g, 0,232 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit (EDC, 0,036 g, 0,232 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,121 ml, 0,696 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 sản phẩm thô, rồi tiếp đó sản phẩm thô được pha loãng trong etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,041 g, 42,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,83 – 7,75 (m, 2 H), 7,70 – 7,62 (m, 1,25H), 7,54 (s, 0,5 H), 7,49 (m, 1 H), 7,44 – 7,35 (m, 1,25H), 5,12 (s, 2 H), 4,88 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 4,16 (m, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,91 – 3,87 (m, 2 H), 3,69 (dd, 1 H, J = 10,0, 5,1 Hz), 3,37 (m, 1 H), 3,14 (dq, 1H, J = 12,4, 6,6, 5,9 Hz), 2,92 – 2,84 (m, 2 H), 2,10 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,93 – 1,86 (m, 2 H), 1,77 – 1,62 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 632,6 (M^++1).

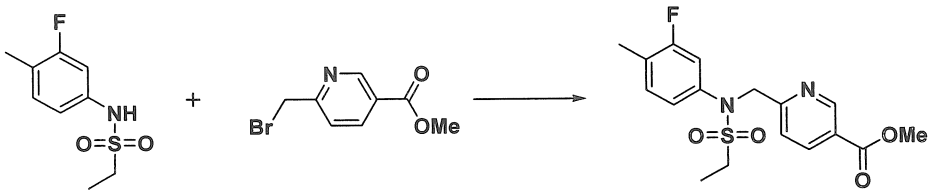
Ví dụ 130: Hợp chất 11460, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit



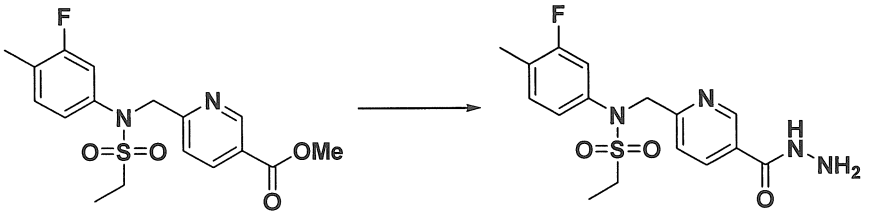
Dung dịch của 3-flo-4-metylanilin (0,457 ml, 3,995 mmol), pyridin (0,483 ml, 5,993 mmol) và etansunfonyl clorua (0,453 ml, 4,794 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 M, 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 N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,623 g, 71,8%),

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-flo-4-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



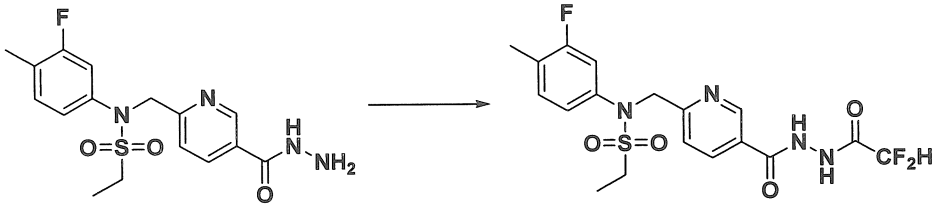
Dung dịch của N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit (0,250 g, 1,151 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,318 g, 1,381 mmol), kali cacbonat (0,239 g, 1,726 mmol) và kali iodua (0,019 g, 0,115 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung 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 (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) để thu được metyl 6-((N-(3-flo-4-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 68,8%).

Bước 3: N-(3-flo-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



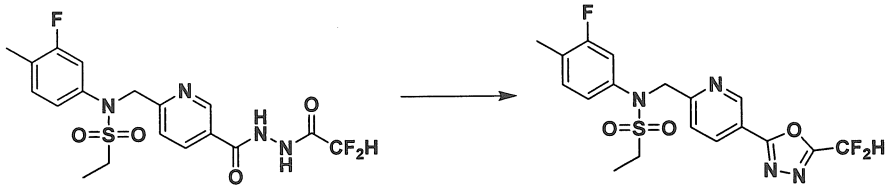
Metyl 6-((N-(3-flo-4-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,290 g, 0,791 mmol) và hydrazin monohydrat (1,154 ml, 23,744 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-flo-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,259 g, 89,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-(3-flo-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,080 g, 0,218 mmol) và trietylamin (0,046 ml, 0,328 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,029 ml, 0,262 mmol), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit, 0,087 g, 89,7%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11460

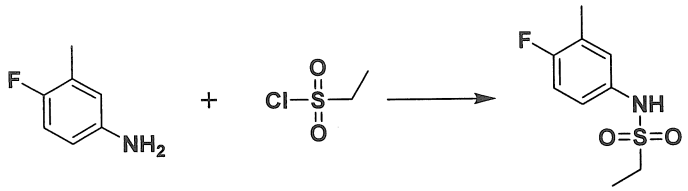


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit (0,090 g, 0,203 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,145 g, 0,608 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng. 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 = 0-100%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flo-4-metylphenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,050 g, 57,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 0,9 Hz), 8,37 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,75 – 7,66 (m, 1 H), 7,16 – 7,07 (m, 3 H), 6,86 (d, 1 H, *J* = 51,6 Hz), 5,14 (s, 2 H), 3,18 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 2,20 (d, 3 H, *J* = 1,9 Hz), 1,42 (t, 3 H, *J* = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 427,3 (M^++1).

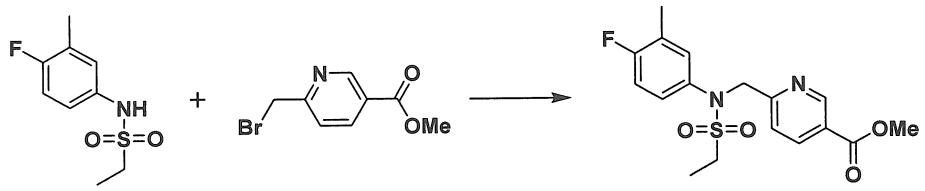
Ví dụ 131: Hợp chất 11461, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit



Dung dịch của 4-flo-3-metylanilin (0,500 g, 3,995 mmol), pyridin (0,483 ml, 5,993 mmol) và etansunfonyl clorua (0,453 ml, 4,794 mmol) trong diclorometan (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 axit clohydric 1 M, 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 N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,633 g, 72,9%).

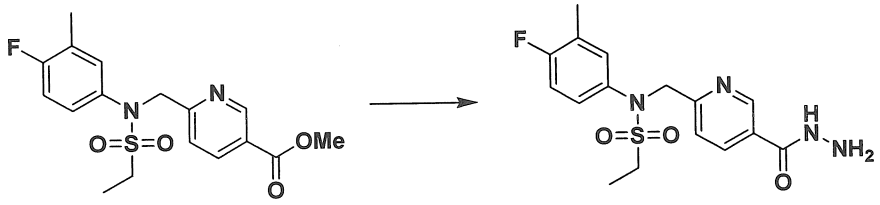
Bước 2: metyl 6-((N-(4-flo-3-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit (0,250 g, 1,151 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,318 g, 1,381 mmol), kali cacbonat (0,239 g, 1,726 mmol) và kali iodua (0,019 g, 0,115 mmol) trong N,N-dimetylformamit (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

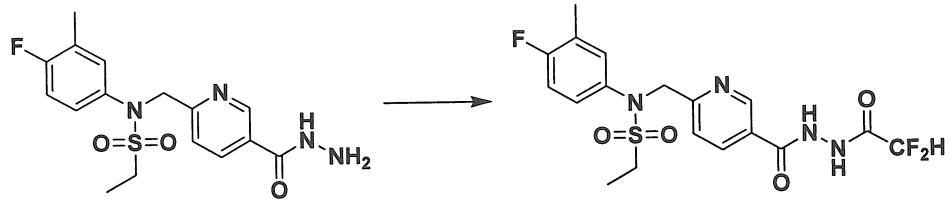
dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) để thu được metyl 6-((N-(4-flo-3-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 54,6%).

Bước 3: N-(4-flo-3-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Metyl 6-((N-(4-flo-3-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,230 g, 0,628 mmol) và hydrazin monohydrat (0,915 ml, 18,831 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng 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 (N-(4-flo-3-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,222 g, 96,5%, chất rắn màu vàng).

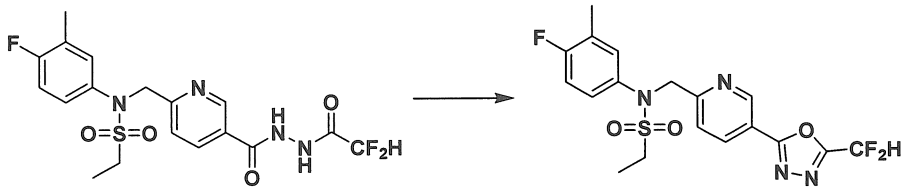
Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-(4-flo-3-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,080 g, 0,218 mmol) và trietylamin (0,046 ml, 0,328 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,029 ml, 0,262 mmol), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit, 0,088 g, 94,5%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11461

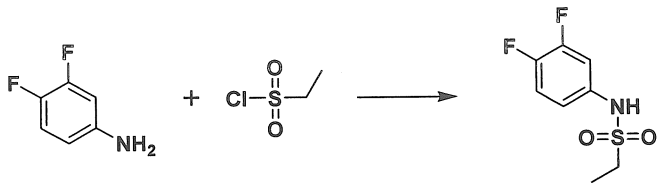


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit (0,090 g, 0,203 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,145 g, 0,608 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flo-3-metylphenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,070 g, 81,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,39 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,74 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,25 – 7,12 (m, 2 H), 7,07 – 6,78 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,17 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,22 (d, 3 H, J = 2,0 Hz), 1,44 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 427,3 (M^++1).

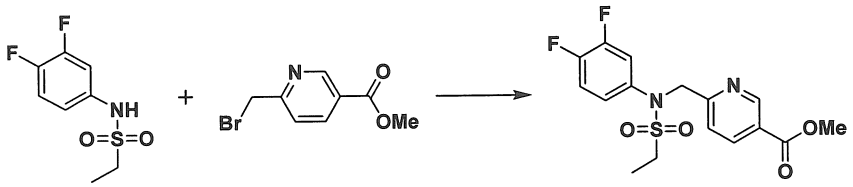
Ví dụ 132: Hợp chất 11462, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit



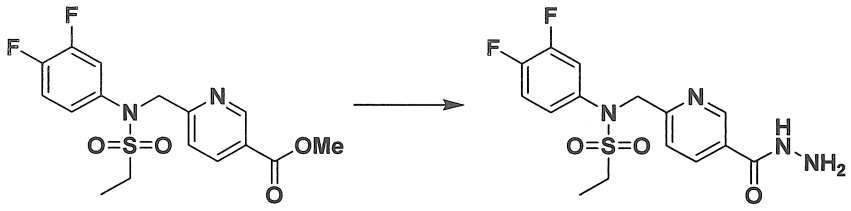
Dung dịch của 3,4-difloanilin (0,384 ml, 3,873 mmol), pyridin (0,468 ml, 5,809 mmol) và etansunfonyl clorua (0,439 ml, 4,647 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 M, 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 N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,670 g, 78,2%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3,4-diflophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



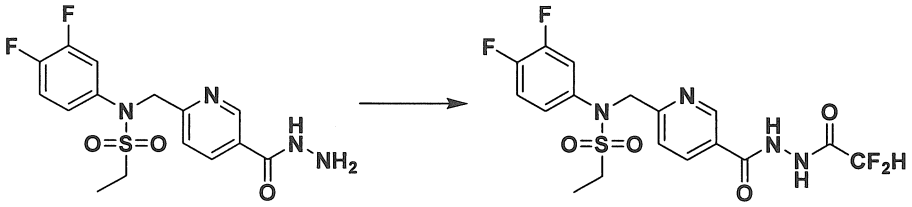
Dung dịch của N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit (0,250 g, 1,130 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,312 g, 1,356 mmol), kali cacbonat (0,234 g, 1,695 mmol) và kali iodua (0,019 g, 0,113 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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 (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) để thu được metyl 6-((N-(3,4-diflophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,151 g, 36,1%).

Bước 3: N-(3,4-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



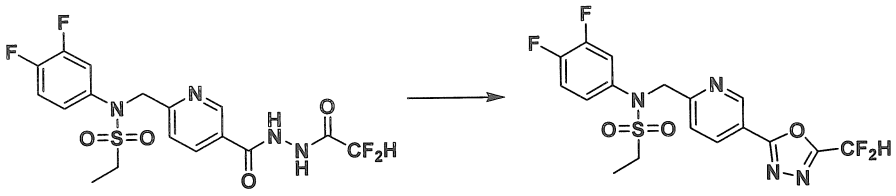
Metyl 6-((N-(3,4-diflophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,160 g, 0,432 mmol) và hydrazin monohydrat (0,630 ml, 12,960 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3,4-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,152 g, 95,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-(3,4-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,080 g, 0,216 mmol) và trietylamin (0,045 ml, 0,324 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,259 mmol), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit, 0,090 g, 92,9%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11462

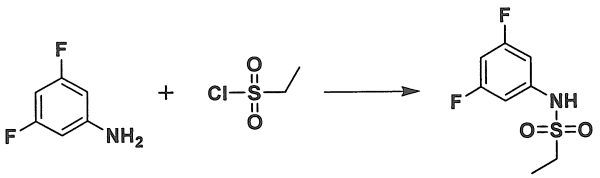


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit (0,090 g, 0,201 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,143 g, 0,602 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,4-diflophenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,053 g, 61,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,69 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,32 (ddd, 1H, J = 11,0, 7,0, 2,6 Hz), 7,22 – 7,08 (m, 2 H), 6,93 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,13 (s, 2 H), 3,18 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,42 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 431,3 (M^++1).

Ví dụ 133: Hợp chất 11463, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit

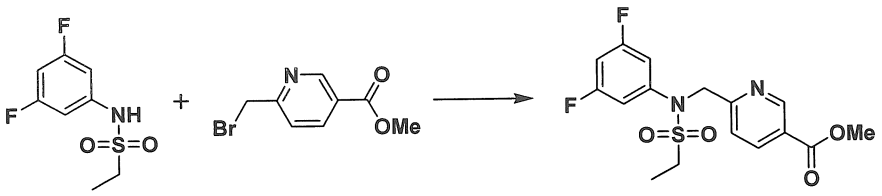
Bước 1: N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit



Dung dịch của 3,5-difloanilin (0,500 g, 3,873 mmol), pyridin (0,468 ml, 5,809 mmol) và etansunfonyl clorua (0,439 ml, 4,647 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp

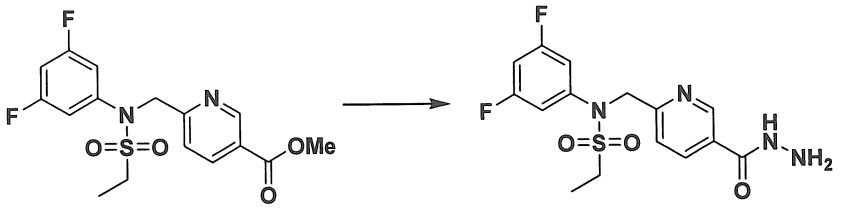
phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 M, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,611 g, 71,3%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3,5-diflophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit (0,250 g, 1,130 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,312 g, 1,356 mmol), kali cacbonat (0,234 g, 1,695 mmol) và kali iodua (0,019 g, 0,113 mmol) trong N,N-dimetylformamit (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 (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) để thu được metyl 6-((N-(3,5-diflophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,175 g, 41,8%).

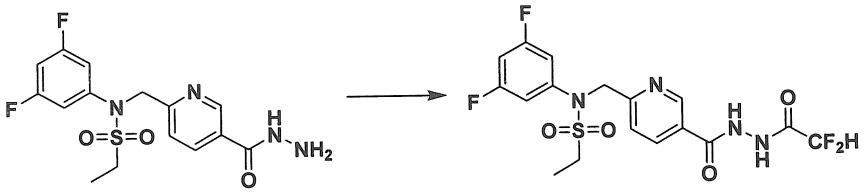
Bước 3: N-(3,5-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Metyl 6-((N-(3,5-diflophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,180 g, 0,486 mmol) và hydrazin monohydrat (0,709 ml, 14,580 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại

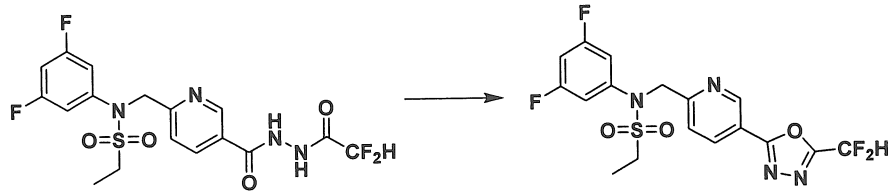
bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3,5-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,177 g, 98,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-(3,5-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,080 g, 0,216 mmol) và trietylamin (0,045 ml, 0,324 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,259 mmol), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit, 0,092 g, 95,0%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11463



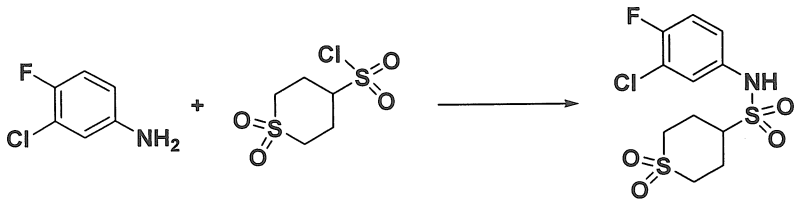
Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit (0,090 g, 0,201 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,143 g, 0,602 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng. 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 = 0-100%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3,5-diflophenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,046 g, 53,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,39 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,65 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,10 – 7,00 (m, 2 H), 6,87 (d, 1 H, J = 51,6 Hz), 6,70 (tt, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 5,16 (s, 2 H), 3,22 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,41 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 431,2 (M^++1).

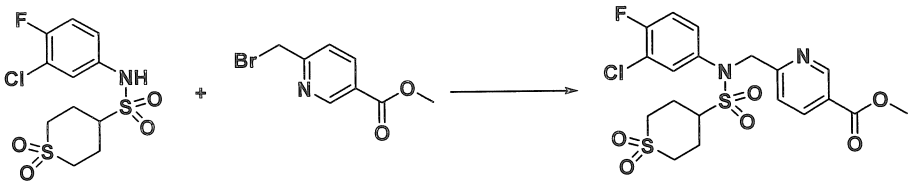
Ví dụ 134: Hợp chất 11497, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



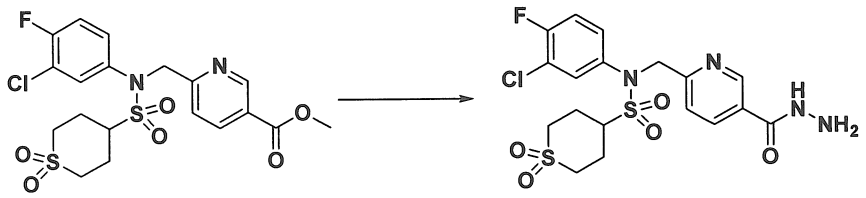
Dung dịch của 3-cloro-4-floanilin (0,300 g, 2,061 mmol), trietylamin (0,575 ml, 4,122 mmol) và tetrahydro-2H-thiopyran-4-sunfonyl clorua 1,1-dioxit (0,528 g, 2,267 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,265 g, 37,6%).

Bước 2: metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



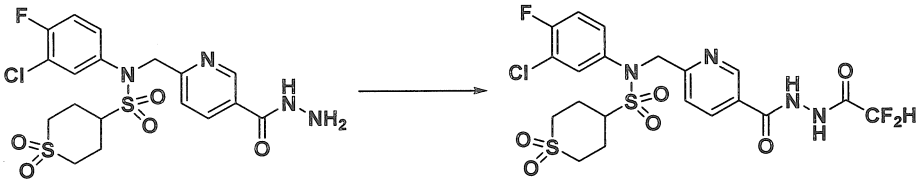
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,265 g, 0,775 mmol), kali cacbonat (0,161 g, 1,163 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,196 g, 0,853 mmol) và kali iodua (0,064 g, 0,388 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,370 g, 97,2%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



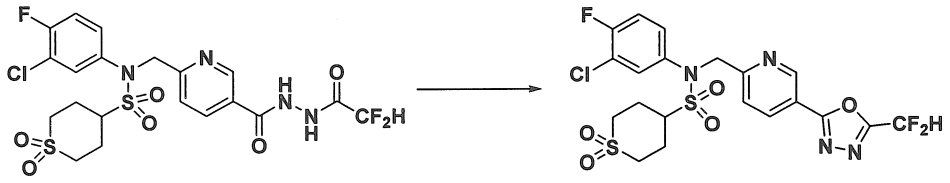
Dung dịch của metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,370 g, 0,754 mmol) và hydrazin monohydrat (0,377 g, 7,536 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với natri bicacbonat (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,220 g, 59,5%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit



Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,220 g, 0,448 mmol), trietylamin (0,250 ml, 1,792 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,111 ml, 0,896 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 amoni 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-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit, 0,140 g, 54,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11497



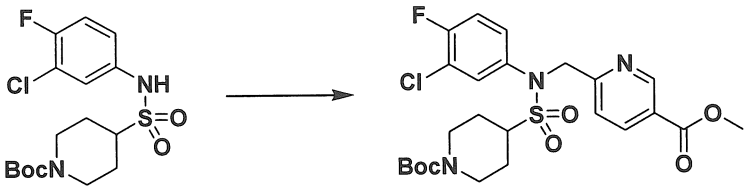
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit (0,140 g, 0,246 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,176 g, 0,738 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 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 N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-sulfonamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,095 g, 70,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,57 – 7,48 (m, 2 H), 7,35 – 7,27 (m, 1 H), 7,13 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,10 – 6,82 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 3,49 – 3,31 (m, 3 H), 3,07 – 2,95 (m, 2 H), 2,70 – 2,61 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 551,45 (M^++1).

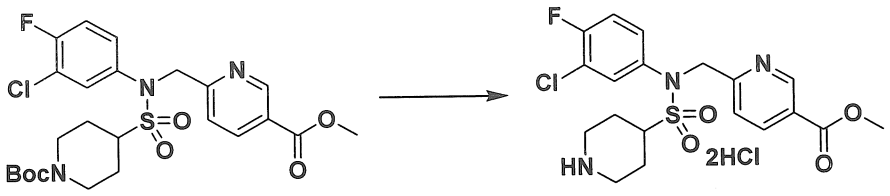
Ví dụ 135: Hợp chất 11501, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



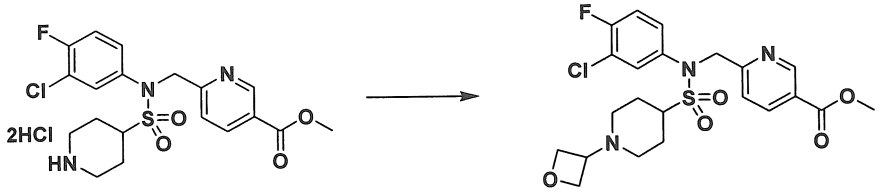
Tert-butyl 4-(N-(3-cloro-4-flophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,440 g, 3,665 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (1,012 g, 4,398 mmol), kali cacbonat (0,760 g, 5,498 mmol) và kali iodua (0,913 g, 5,498 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (30 ml) rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. 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 80 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (1,920 g, 96,6%).

Bước 2: metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua



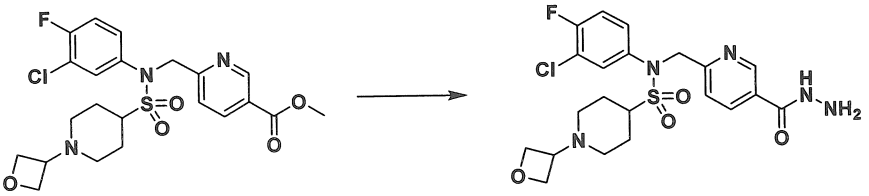
Dung dịch của metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (1,920 g, 3,542 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 8,856 ml, 35,423 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và hexan (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu (1,760 g, 96,5%).

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



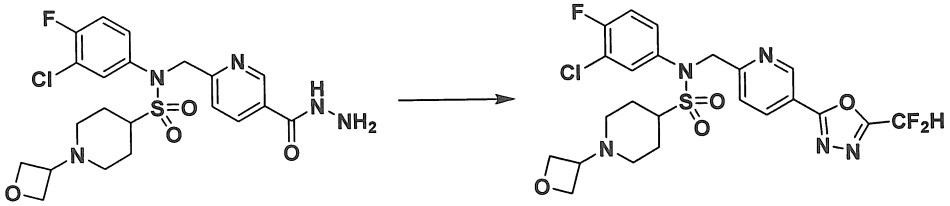
Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua (0,300 g, 0,583 mmol), oxetan-3-on (0,084 g, 1,165 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,254 ml, 1,457 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,247 g, 1,165 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; etyl axetat/hexan = 50-80%) để thu được metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (0,286 g, 98,6%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit



Bột nhão metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,286 g, 0,574 mmol) trong etanol (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (0,558 ml, 11,487 mmol), được khuấy ở 110°C trong 16 giờ, được làm mát về 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 với etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,243 g, 85,0%).

Bước 5: Hợp chất 11501



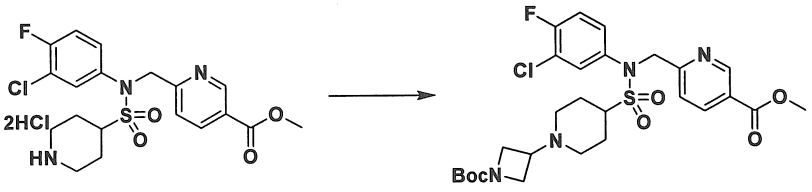
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit (0,243 g, 0,488 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở 70°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,152 ml, 1,220 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,255 ml, 1,464 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 60-90%) để thu được sản phẩm thô, rồi tiếp đó sản phẩm thô được pha loãng trong diclorometan (3 ml) và

hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,126 g, 46,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1 H), 8,42 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,73 – 7,69 (m, 1,25H), 7,56 – 7,54 (m, 1,5H), 7,46 – 7,36 (m, 1,25H), 5,18 (s, 2 H), 4,53 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 4,42 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,44 (m, 1 H), 2,80 (d, 2H, J = 10,9 Hz), 2,11 (d, 2H, J = 11,9 Hz), 1,86 (t, 2 H, J = 11,7 Hz), 1,72 (t, 2 H, J = 12,1 Hz); **LRMS** (ES) m/z 558,5 (M^++1).

Ví dụ 136: Hợp chất 11502, 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit

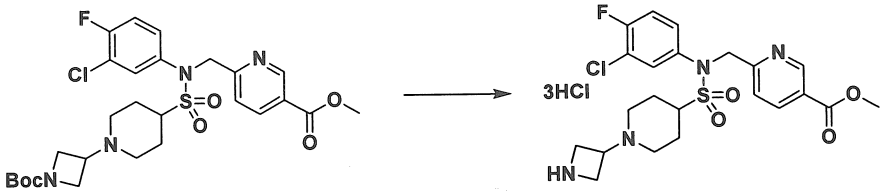
Bước 1: metyl 6-(((1-(1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua (1,600 g, 3,108 mmol), tert-butyl 3-oxoazetidin-1-cacboxylat (0,798 g, 4,662 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,353 ml, 7,770 mmol) trong diclorometan (50 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (1,317 g, 6,216 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; etyl axetat/hexan = 30-60%) để thu được metyl 6-(((1-(1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-

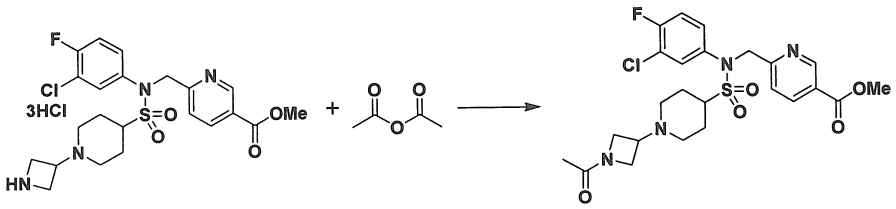
flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (1,520 g, 81,9%).

Bước 2: metyl 6-(((1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat trihydroclorua



Dung dịch của metyl 6-(((1-(1-(tert-butoxycacbonyl)azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (1,520 g, 2,546 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 9,546 ml, 38,185 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và hexan (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 6-(((1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat trihydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (1,420 g, 92,0%).

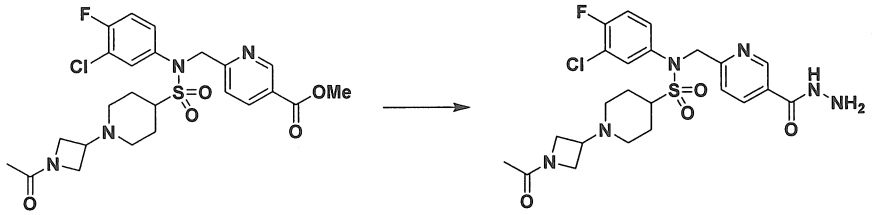
Bước 3: Metyl 6-(((1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(((1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat trihydroclorua (0,300 g, 0,604 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,210 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit axetic (0,085 ml, 0,905 mmol). Hỗn hợp phản ứng được

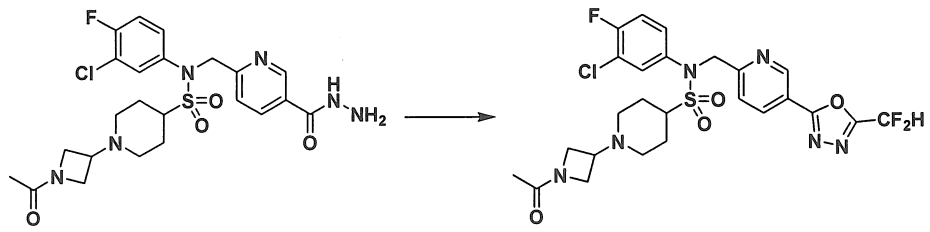
khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 6-(((1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu không màu (0,320 g, 98,3%).

Bước 4: 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit



Metyl 6-(((1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,330 g, 0,612 mmol) và hydrazin monohydrat (0,893 ml, 18,367 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 (1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit, 0,288 g, 87,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11502

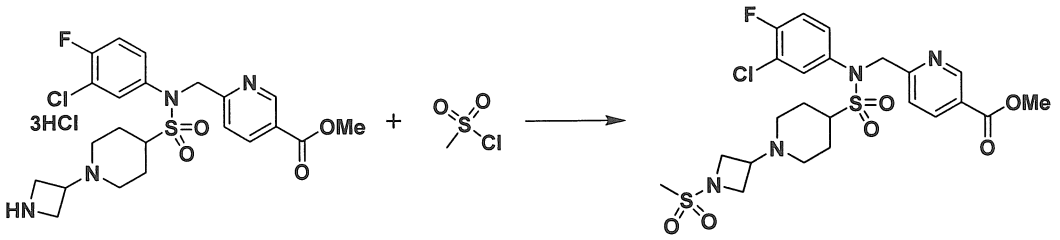


Dung dịch của 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit (0,288 g, 0,534 mmol) và trietylamin (0,223 ml, 1,603 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,199 ml, 1,603 mmol), được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, và được làm mát về 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 = 0-20%) để thu được 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 6,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,37 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,49 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,29 (ddd, 1H, J = 8,9, 4,1, 2,7 Hz), 7,12 – 7,03 (m, 1 H), 6,86 (d, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,09 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 4,12 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 4,05 – 3,91 (m, 2 H), 3,84 (dd, 1 H, J = 10,0, 5,3 Hz), 3,20 – 3,06 (m, 2 H), 3,00 – 2,89 (m, 1 H), 2,16 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 1,95 (td, 6H, J = 12,7, 10,8, 5,1 Hz), 1,86 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 599,5 (M^++1).

Ví dụ 137: Hợp chất 11503, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

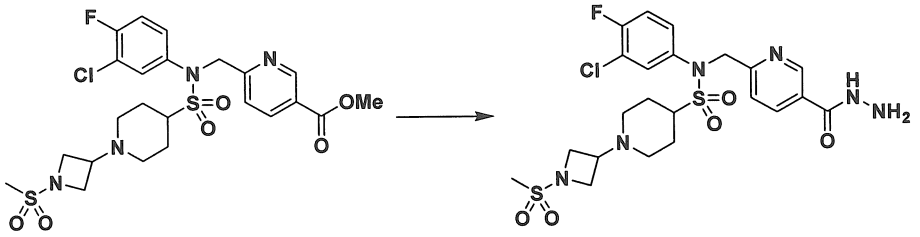
Bước 1: metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(((1-(azetidin-3-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat trihydroclorua (0,300 g, 0,604 mmol) và N,N-

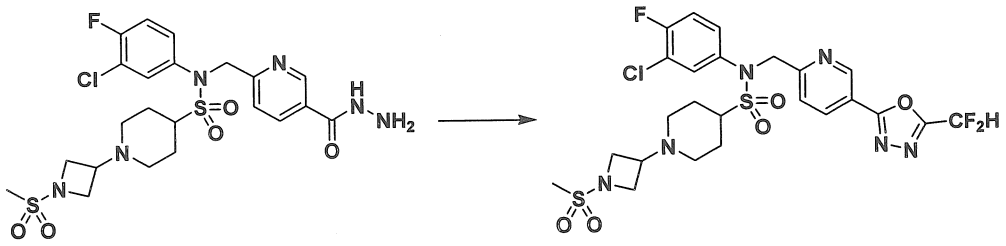
diisopropyletylamin (0,210 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,070 ml, 0,905 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp 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-flophenyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,280 g, 80,7%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit



Metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,280 g, 0,487 mmol) và hydrazin monohydrat (0,710 ml, 14,607 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml)/nước (2 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit, 0,245 g, 87,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11503

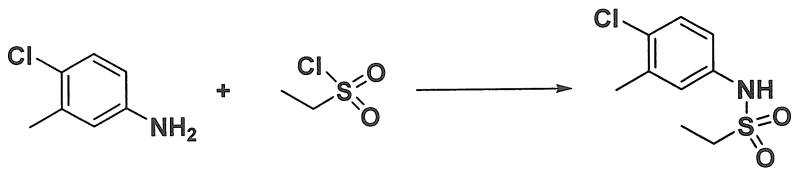


Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit (0,245 g, 0,426 mmol) và trietylamin (0,178 ml, 1,278 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,159 ml, 1,278 mmol), được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 0-20%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 44,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,35 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,61 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,48 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,33 – 7,27 (m, 2 H), 7,10 – 7,05 (m, 2 H), 7,05 – 6,78 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,85 (ddd, 4H, J = 30,8, 8,0, 6,6 Hz), 3,18 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 3,10 (s, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,12 (s, 2 H), 1,93 (t, 4H, J = 9,7 Hz); **LRMS** (ES) m/z 635,5 (M^++1).

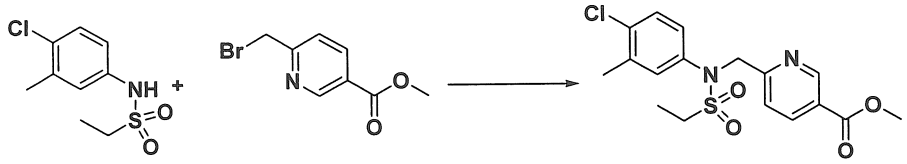
Ví dụ 138: Hợp chất 11504, N-(4-cloro-3-metylphenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(4-cloro-3-metylphenyl)etansulfonamit



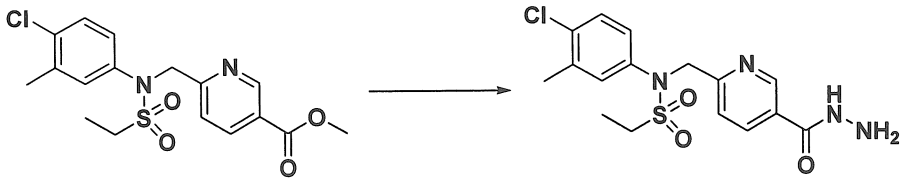
Dung dịch của 4-cloro-3-metylanilin (0,500 g, 3,531 mmol) và pyridin (0,427 ml, 5,297 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với etansunfonyl clorua (0,400 ml, 4,237 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(4-cloro-3-metylphenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,440 g, 53,3%).

Bước 2: metyl 6-((N-(4-cloro-3-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



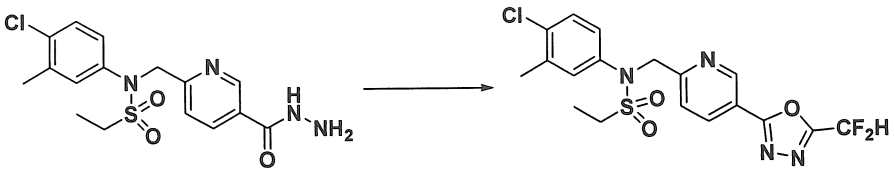
Dung dịch của N-(4-cloro-3-metylphenyl)etansulfonamit (0,200 g, 0,856 mmol), kali cacbonat (0,177 g, 1,284 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,217 g, 0,941 mmol) và kali iodua (0,071 g, 0,428 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 metyl 6-((N-(4-cloro-3-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,150 g, 45,8%).

Bước 3: N-(4-cloro-3-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(4-cloro-3-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,392 mmol) và hydrazin monohydrat (0,190 ml, 3,918 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 (N-(4-cloro-3-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,077 g, 51,3%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11504

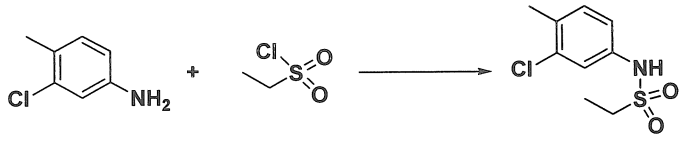


Dung dịch của N-(4-cloro-3-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,077 g, 0,201 mmol), trietylamin (0,112 ml, 0,804 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,050 ml, 0,402 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để 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 = 0-20%) để thu được N-(4-cloro-3-metylphenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,035 g, 39,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,75 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,35 – 7,26 (m, 2 H), 7,19 (ddd, 1H, J = 8,6, 2,7, 0,7 Hz), 7,10 – 6,80 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,20 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,35 (s, 3 H), 1,46 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 443,3 (M^++1).

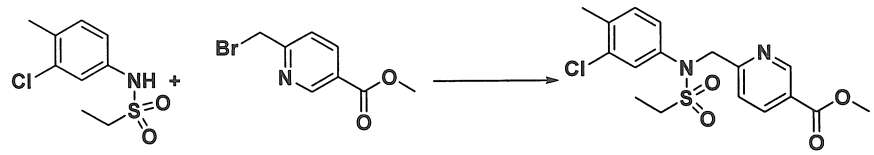
Ví dụ 139: Hợp chất 11505, N-(3-cloro-4-metylphenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-metylphenyl)etansulfonamit



Dung dịch của 3-cloro-4-metylanilin (0,500 g, 3,531 mmol), etansunfonyl clorua (0,501 ml, 5,297 mmol) và pyridin (0,341 ml, 4,237 mmol) trong diclorometan (15 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 axit clohydric 1 M, 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 N-(3-cloro-4-metylphenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu đỏ (0,528 g, 64,0%).

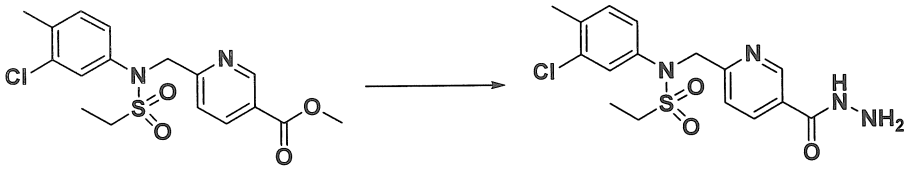
Bước 2: metyl 6-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,217 g, 0,941 mmol) và kali iodua (0,071 g, 0,428 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với N-(3-cloro-4-metylphenyl)etansulfonamit (0,200 g, 0,856 mmol) và kali cacbonat (0,177 g, 1,284 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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

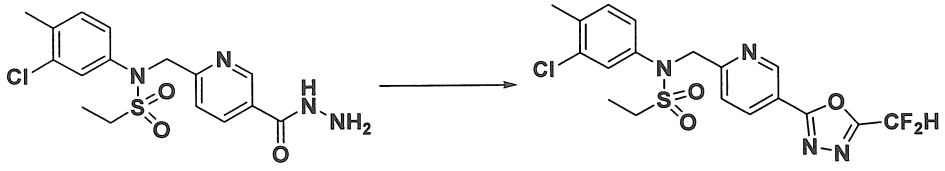
metyl 6-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,140 g, 42,7%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,140 g, 0,366 mmol) và hydrazin monohydrat (0,178 ml, 3,657 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,088 g, 62,9%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11505



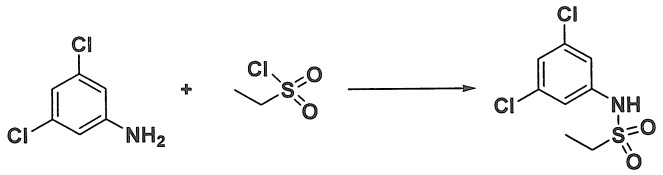
Dung dịch của N-(3-cloro-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,088 g, 0,230 mmol), trietylamin (0,128 ml, 0,919 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,057 ml, 0,460 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để 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 = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (0,055 g, 54,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,40 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,73 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,44 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 7,33 – 7,16 (m, 2 H), 7,10 – 6,80 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,20 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,33 (s, 3 H), 1,45 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 443,43 (M^++1).

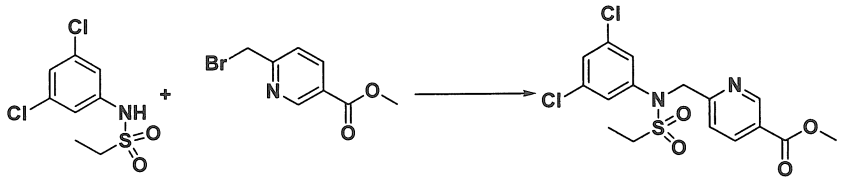
Ví dụ 140: Hợp chất 11506, N-(3,5-dicloropheny1)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3,5-dicloropheny1)etansulfonamit



Dung dịch của 3,5-dicloroanilin (0,500 g, 3,086 mmol) và pyridin (0,298 ml, 3,703 mmol) trong diclorometan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với etansunfonyl clorua (0,437 ml, 4,629 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 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được N-(3,5-dicloropheny1)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,638 g, 81,3%).

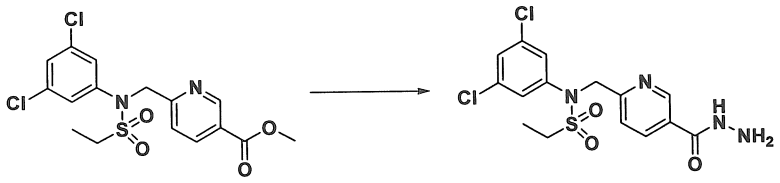
Bước 2: metyl 6-((N-(3,5-dicloropheny1)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,199 g, 0,866 mmol) và kali iodua (0,065 g, 0,393 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với N-(3,5-dicloropheny1)etansulfonamit (0,200 g, 0,787 mmol) và kali

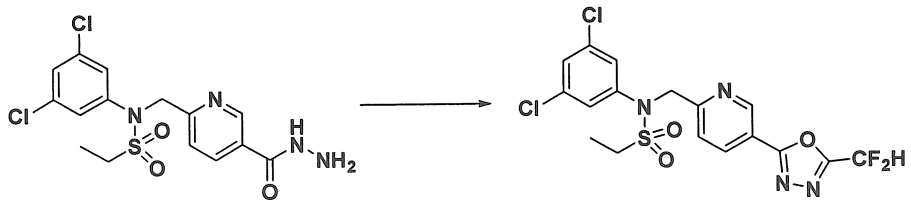
cacbonat (0,163 g, 1,180 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 6-((N-(3,5-diclorophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,160 g, 50,4%).

Bước 3: N-(3,5-diclorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(3,5-diclorophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,160 g, 0,397 mmol) và hydrazin monohydrat (0,193 ml, 3,968 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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 (N-(3,5-diclorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,087 g, 54,4%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11506

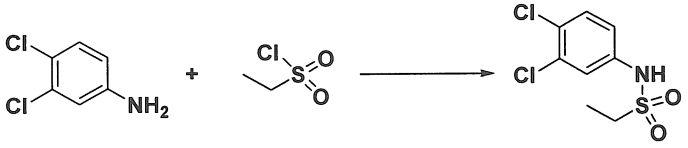


Dung dịch của N-(3,5-diclorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,087 g, 0,216 mmol), trietylamin (0,120 ml, 0,863 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,054 ml, 0,431 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết 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 = 0-20%) để thu được N-(3,5-diclorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,039 g, 39,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,43 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,67 (dt, 1H, J = 8,2, 0,7 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 7,28 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,10 – 6,81 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,23 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,45 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 463,35 (M^++1).

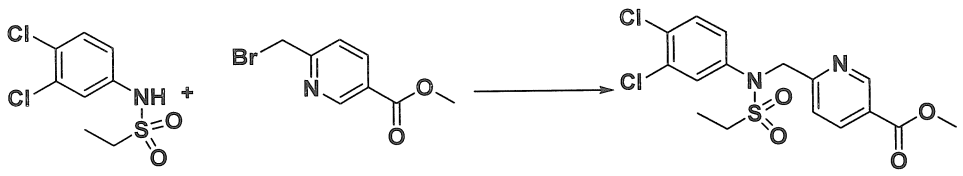
Ví dụ 141: Hợp chất 11507, N-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3,4-diclorophenyl)etansulfonamit



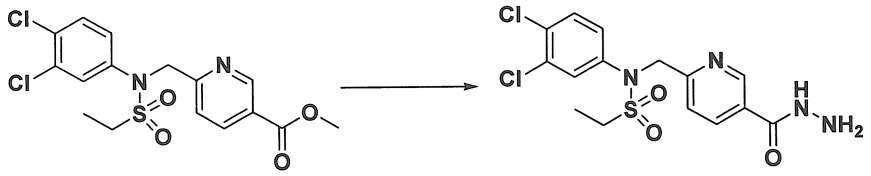
Dung dịch của 3,4-dicloroanilin (0,500 g, 3,086 mmol) và pyridin (0,373 ml, 4,629 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với etansunfonyl clorua (0,350 ml, 3,703 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(3,4-diclorophenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu đỏ (0,430 g, 54,8%).

Bước 2: metyl 6-((N-(3,4-diclorophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,199 g, 0,866 mmol) và kali iodua (0,065 g, 0,393 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với N-(3,4-diclorophenyl)etansulfonamit (0,200 g, 0,787 mmol) và kali cacbonat (0,163 g, 1,180 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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 metyl 6-((N-(3,4-diclorophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,110 g, 34,7%).

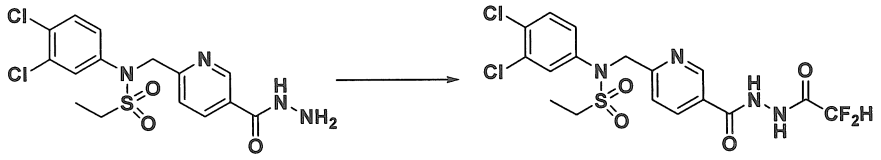
Bước 3: N-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(3,4-diclorophenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,110 g, 0,273 mmol) và hydrazin monohydrat (0,133 ml, 2,728 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần

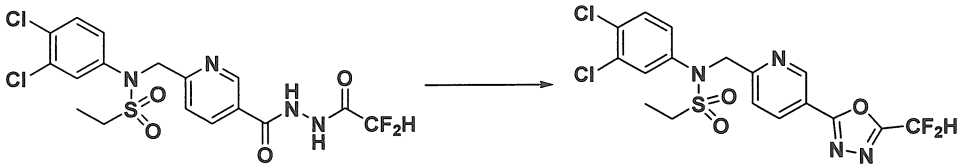
tinh chế thêm (N-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,046 g, 41,8%, dầu màu vàng).

Bước 4: N-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,046 g, 0,114 mmol), trietylamin (0,064 ml, 0,456 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,228 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ, và được làm mát về 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 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-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,029 g, 52,8%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11507



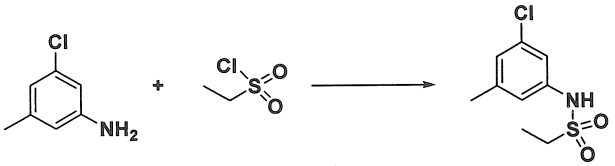
Dung dịch của N-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,029 g, 0,060 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,029 g, 0,121 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 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 N-(3,4-diclorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,012 g, 43,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,68 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,60 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 7,42 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,36 – 7,25 (m, 1 H), 7,16 – 6,77 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,21 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,49 – 1,38 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 463,35 (M^++1).

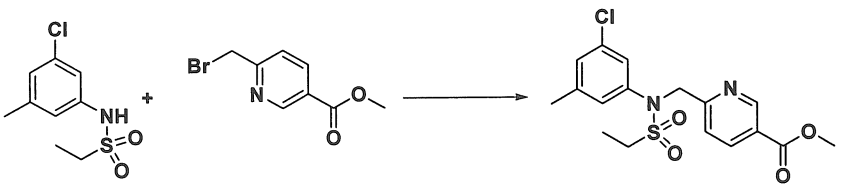
Ví dụ 142: Hợp chất 11508, N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit

Bước 1: N-(3-cloro-5-metylphenyl)etansulfonamit



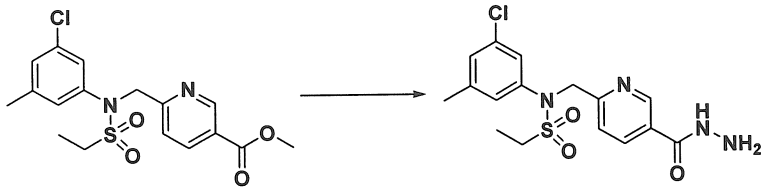
Dung dịch của 3-cloro-5-metylanilin (0,500 g, 3,531 mmol) và pyridin (0,427 ml, 5,297 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với etansunfonyl clorua (0,400 ml, 4,237 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) để thu được N-(3-cloro-5-metylphenyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,380 g, 46,0%).

Bước 2: metyl 6-((N-(3-cloro-5-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



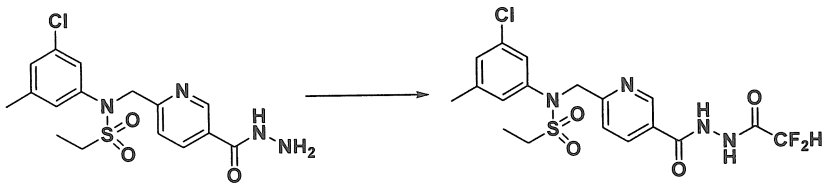
Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,217 g, 0,941 mmol) và kali iodua (0,071 g, 0,428 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với N-(3-cloro-5-metylphenyl)etansulfonamit (0,200 g, 0,856 mmol) và kali cacbonat (0,177 g, 1,284 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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 metyl 6-((N-(3-cloro-5-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 39,7%).

Bước 3: N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



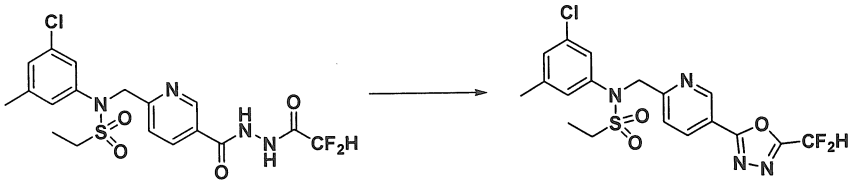
Dung dịch của metyl 6-((N-(3-cloro-5-metylphenyl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,130 g, 0,340 mmol) và hydrazin monohydrat (0,165 ml, 3,395 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được bổ sung vào 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,063 g, 48,5%, dầu màu vàng).

Bước 4: N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit



Dung dịch của N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,063 g, 0,165 mmol), trietylamin (0,092 ml, 0,658 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,041 ml, 0,329 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit, 0,034 g, 44,8%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 11508

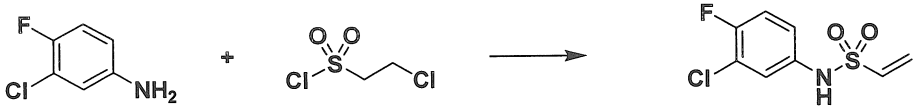


Dung dịch của N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit (0,034 g, 0,074 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,035 g, 0,148 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ, và được làm mát về 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 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 N-(3-cloro-5-metylphenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,026 g, 79,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,73 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,26 (td, 1H, J = 2,0, 0,6 Hz), 7,16 (ddt, 1H, J = 2,3, 1,5, 0,8 Hz), 7,12 – 7,06 (m, 1 H), 7,02 – 6,79 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,21 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,32 (s, 3 H), 1,46 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 443,36 (M^++1).

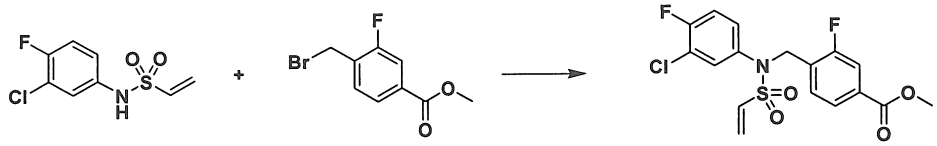
Ví dụ 143: Hợp chất 11514, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)etensulfonamit



Dung dịch của 3-cloro-4-floanilin (3,000 g, 20,610 mmol) và 2-cloroetan-1-sunfonyl clorua (2,369 ml, 22,671 mmol) trong diclorometan (14 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với pyridin (2,158 ml, 26,793 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 0,1 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)etensulfonamit dưới dạng chất rắn màu xám (3,800 g, 78,2%).

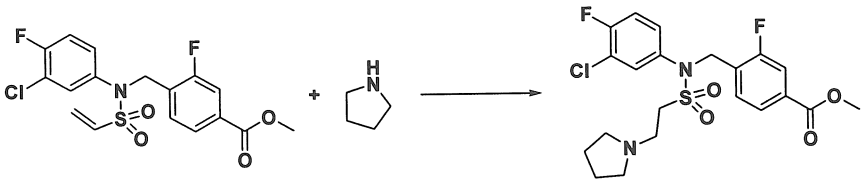
Bước 2: metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)vinylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)etensulfonamit (2,000 g, 8,487 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (3,145 g, 12,730 mmol) và kali cacbonat (1,290 g, 9,335 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 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 diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ

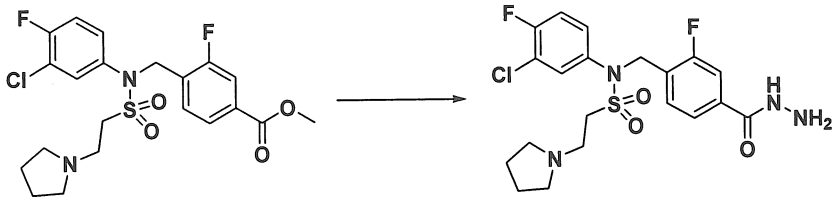
kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)vinylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat as light yellow soild (2,700 g, 91,1%).

Bước 3: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)vinylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,200 g, 0,498 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,104 ml, 0,597 mmol) và pyrolidin (0,071 g, 0,995 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,150 g, 63,7%).

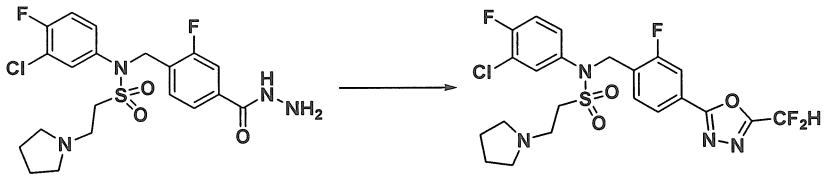
Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,150 g, 0,317 mmol) và hydrazin monohydrat (0,154 ml, 3,172 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (10 ml) và water (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 66,7%).

Bước 5: Hợp chất 11514

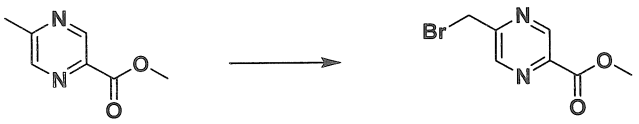


Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,100 g, 0,211 mmol), trietylamin (0,147 ml, 1,057 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,079 ml, 0,634 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt 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 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 N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,045 g, 39,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,75 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,67 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,2 Hz), 7,51 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,6 Hz), 7,25 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,2, 2,7 Hz), 7,10 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,06 – 6,77 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,32 (dd, 2H, J = 7,4, 6,5 Hz), 3,05 (dd, 2H, J = 7,4, 6,4 Hz), 2,75 – 2,49 (m, 4H), 1,96 – 1,84 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 533,40 (M^++1).

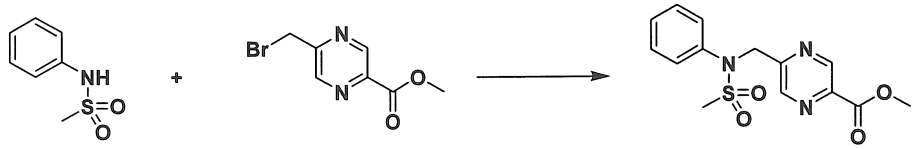
Ví dụ 144: Hợp chất 11518, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrazin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit

Bước 1: metyl 5-(bromometyl)pyrazin-2-cacboxylat



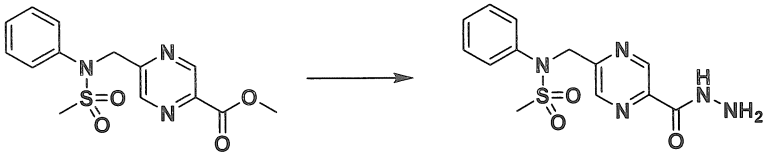
Hỗn hợp của metyl 5-metylpyrazin-2-cacboxylat (3,000 g, 19,717 mmol), 1-bromopyrolidin-2,5-dion (NBS, 3,685 g, 20,703 mmol) và Azobisisobutyronitril (AIBN, 1,295 g, 7,887 mmol) trong cacbon tetraclorua (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 10 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-15%) để thu được metyl 5-(bromometyl)pyrazin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu xám (1,500 g, 32,9%).

Bước 2: metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrazin-2-cacboxylat



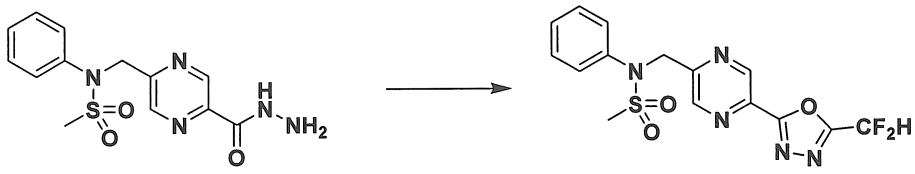
Dung dịch của metyl 5-(bromometyl)pyrazin-2-cacboxylat (0,567 g, 2,453 mmol) và kali iodua (0,039 g, 0,234 mmol) trong N,N-dimetylformamit (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-phenylmetansulfonamit (0,400 g, 2,336 mmol) và kali cacbonat (0,420 g, 3,037 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrazin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,710 g, 94,6%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrazin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit



Dung dịch của metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrazin-2-cacboxylat (0,400 g, 1,245 mmol) và kali cacbonat (0,860 g, 6,224 mmol) trong etanol (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (0,605 ml, 12,447 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 2 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrazin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,350 g, 87,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11518

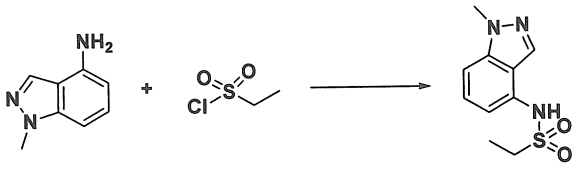


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrazin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,100 g, 0,311 mmol) và trietylamin (0,130 ml, 0,934 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,085 ml, 0,685 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrazin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 59,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,39 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 8,90 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,41– 7,35 (m, 4 Hz), 7,32 (m, 1 Hz), 7,07 (s, 0,25 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,25 H), 5,19 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 382,34 (M^++1).

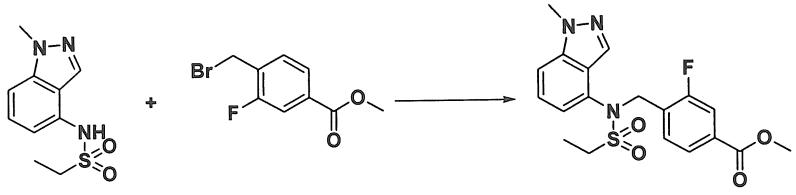
Ví dụ 145: Hợp chất 11520, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit

Bước 1: N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit



Dung dịch của 1-metyl-1H-indazol-4-amin (0,300 g, 2,038 mmol), pyridin (0,197 ml, 2,446 mmol) và etansunfonyl clorua (0,231 ml, 2,446 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 axit clohydric 1 N, 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-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit, 0,350 g, 71,8%, dầu màu vàng).

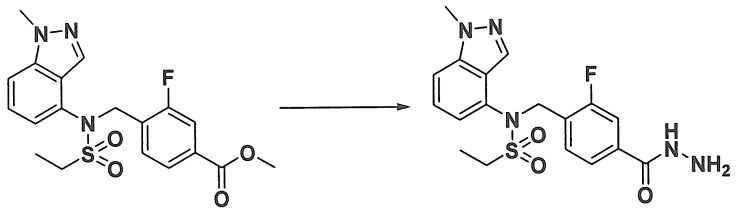
Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,216 g, 0,873 mmol) và kali iodua (0,066 g, 0,397 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit (0,190 g, 0,794 mmol) và kali cacbonat (0,165 g, 1,191 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt

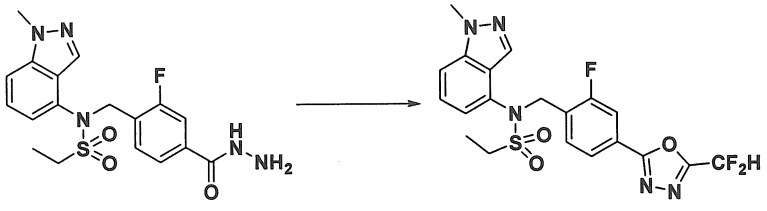
độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,250 g, 77,7%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,617 mmol) và hydrazin monohydrat (0,300 ml, 6,166 mmol) trong etanol (15 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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 (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit, 0,200 g, 80,0%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11520



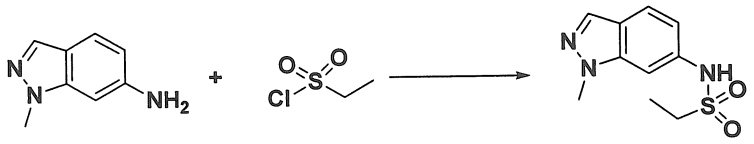
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit (0,200 g, 0,493 mmol), trietylamin (0,344 ml, 2,466 mmol) và

anhydrit 2,2-difloaxetic (0,184 ml, 1,480 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 47,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 1 H, J = 0,9 Hz), 7,82 (dt, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,71 – 7,62 (m, 2 H), 7,42 – 7,30 (m, 2 H), 7,13 (dd, 1 H, J = 7,0, 1,1 Hz), 7,07 – 6,74 (m, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 3,20 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,48 (td, 3H, J = 7,4, 1,1 Hz); **LRMS** (ES) m/z 466,42 (M^++1).

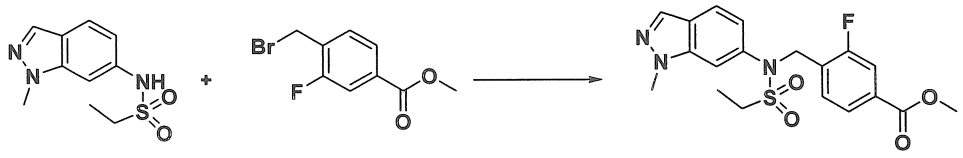
Ví dụ 146: Hợp chất 11521, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit

Bước 1: N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit



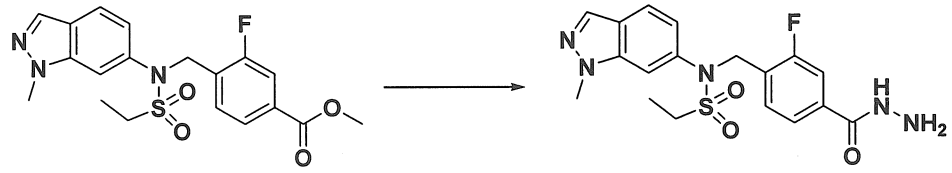
Dung dịch của 1-metyl-1H-indazol-6-amin (0,300 g, 2,038 mmol), pyridin (0,197 ml, 2,446 mmol) và etansunfonyl clorua (0,231 ml, 2,446 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, 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-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit, 0,360 g, 73,8%, dầu màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat



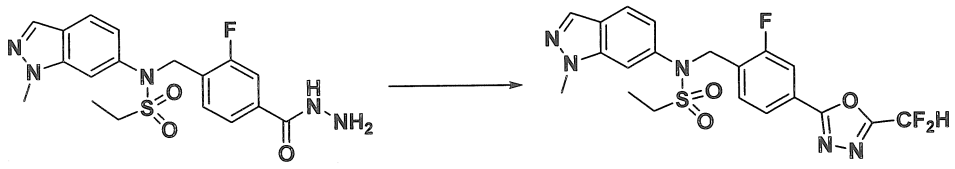
Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,261 g, 1,057 mmol) và kali iodua (0,080 g, 0,481 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit (0,230 g, 0,961 mmol) và kali cacbonat (0,199 g, 1,442 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,200 g, 51,3%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,493 mmol) và hydrazin monohydrat (0,240 ml, 4,933 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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 (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit, 0,180 g, 90,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11521

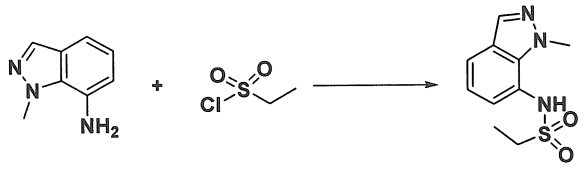


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit (0,180 g, 0,444 mmol), trietylamin (0,309 ml, 2,220 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,166 ml, 1,332 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,130 g, 62,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, 1 H, J = 1,0 Hz), 7,88 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 – 7,66 (m, 3 H), 7,42 (dt, 1H, J = 1,8, 0,8 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,06 – 6,76 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 3,17 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,49 (d, 3 H, J = 7,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 466,30 (M^++1).

Ví dụ 147: Hợp chất 11522, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit

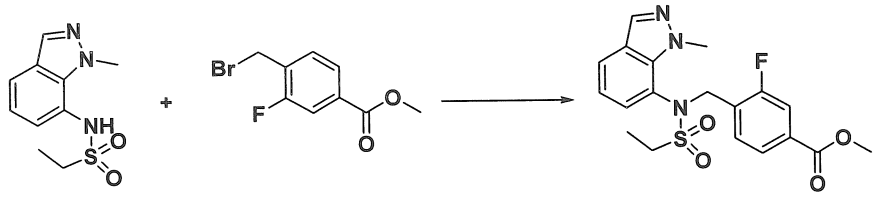
Bước 1: N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit



Dung dịch của 1-metyl-1H-indazol-7-amin (0,500 g, 3,397 mmol), pyridin (0,328 ml, 4,077 mmol) và etansunfonyl clorua (0,385 ml, 4,077 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được

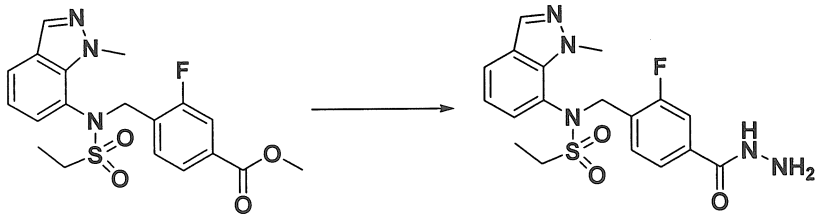
bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit, 0,550 g, 67,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat



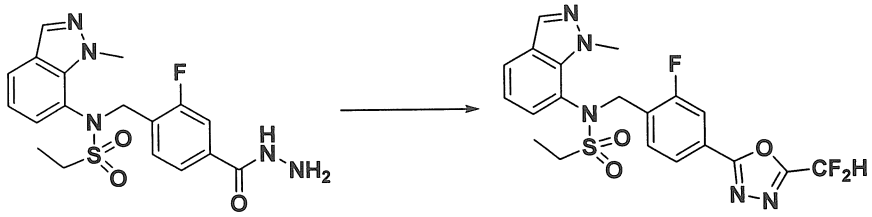
Dung dịch của metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,227 g, 0,919 mmol) và kali iodua (0,069 g, 0,418 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit (0,200 g, 0,836 mmol) và kali cacbonat (0,173 g, 1,254 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,240 g, 70,8%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etylsunfonamido)metyl)benzoat (0,240 g, 0,592 mmol) và hydrazin monohydrat (0,288 ml, 5,919 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit, 0,200 g, 83,3%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11522



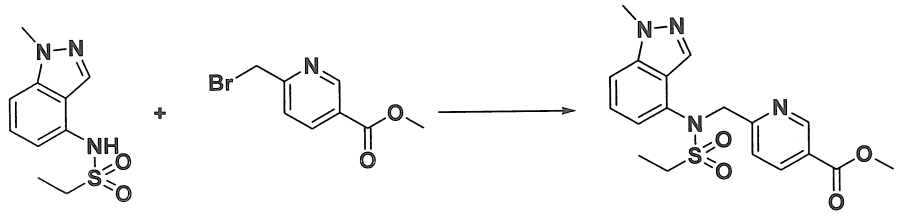
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit (0,200 g, 0,493 mmol), trietylamin (0,344 ml, 2,466 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,184 ml, 1,480 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,150 g, 65,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,98 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,80 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 – 7,71 (m, 2 H), 7,42 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,27 – 7,20 (m, 1 H), 7,12 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,4 Hz), 7,07 – 6,76 (m, 1 H), 5,07 (d, 2H, J = 1,0 Hz), 4,13 (s, 3

H), 3,29 (qd, 2H, J = 7,4, 1,8 Hz), 1,52 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 466,42 (M^++1).

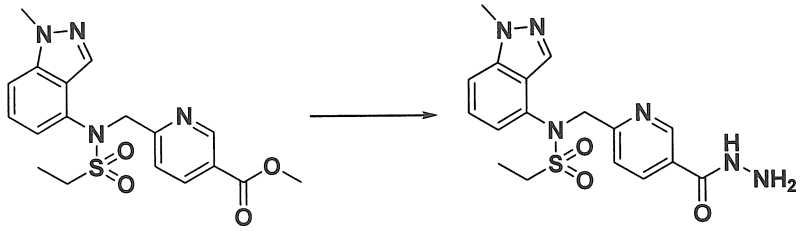
Ví dụ 148: Hợp chất 11539, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,159 g, 0,690 mmol) và kali iodua (0,052 g, 0,313 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit (0,150 g, 0,627 mmol) và kali cacbonat (0,130 g, 0,940 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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 metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,190 g, 78,0%).

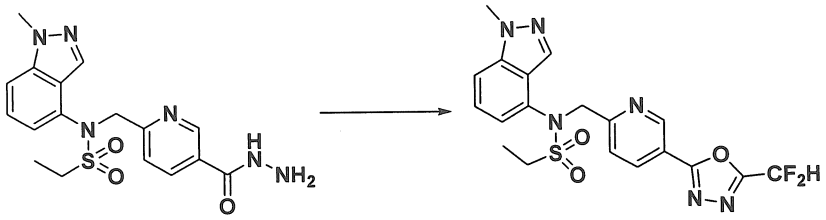
Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,190 g, 0,489 mmol) và hydrazin monohydrat

(0,245 g, 4,891 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,150 g, 78,9%).

Bước 3: Hợp chất 11539

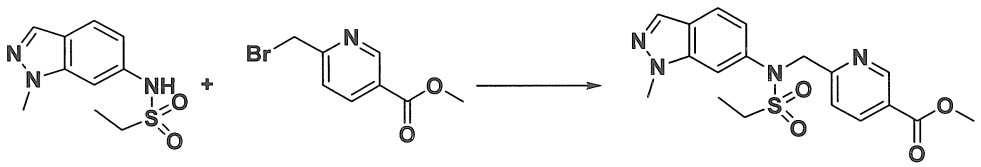


Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit (0,080 g, 0,206 mmol), trietylamin (0,144 ml, 1,030 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,077 ml, 0,618 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,056 g, 60,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,35 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,08 (d, 1 H, J = 0,8 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,42 – 7,26 (m, 2 H), 7,21 (dd, 1 H, J = 6,6, 1,5 Hz), 7,10 – 6,76 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 3,26 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 1,48 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 449,40 (M^++1).

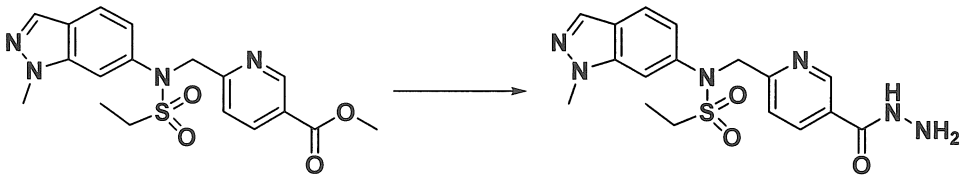
Ví dụ 149: Hợp chất 11540, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,212 g, 0,919 mmol) và kali iodua (0,069 g, 0,418 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 ml) được trộn ở 50°C với N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit (0,200 g, 0,836 mmol) và kali cacbonat (0,173 g, 1,254 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,220 g, 67,8%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit

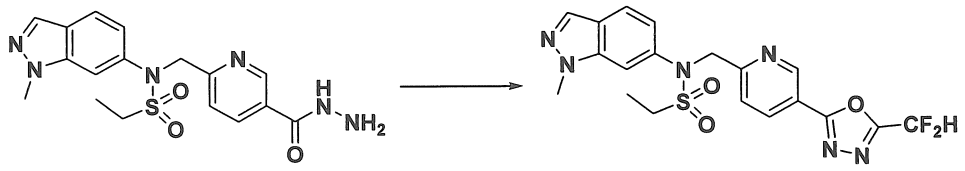


Dung dịch của metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,200 g, 0,515 mmol) và hydrazin monohydrat

(0,258 g, 5,149 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 pha loãng với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy

khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,170 g, 85,0%).

Bước 3: Hợp chất 11540

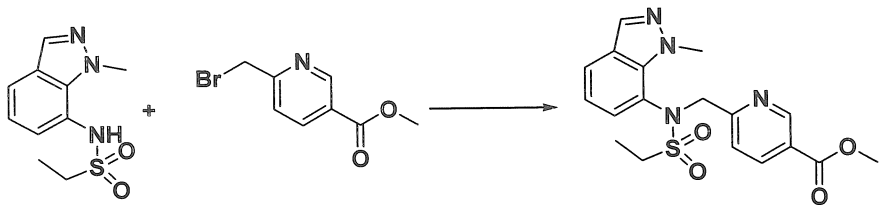


Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit (0,100 g, 0,257 mmol), trietylamin (0,179 ml, 1,287 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,096 ml, 0,772 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,089 g, 77,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (dd, 1 H, *J* = 2,2, 0,9 Hz), 8,38 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,95 (d, 1 H, *J* = 1,0 Hz), 7,78 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 0,9 Hz), 7,70 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 0,7 Hz), 7,54 (dt, 1H, *J* = 1,7, 0,9 Hz), 7,19 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 1,8 Hz), 7,10 – 6,75 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,23 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,47 (t, 3 H, *J* = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 449,34 (M^++1).

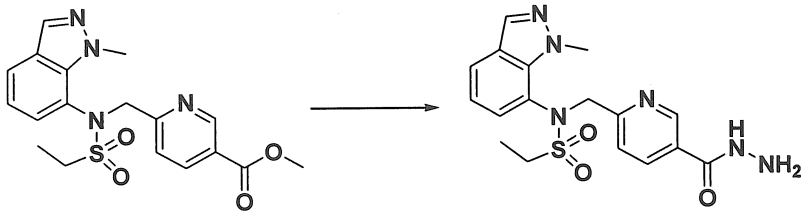
Ví dụ 150: Hợp chất 11541, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,212 g, 0,919 mmol) và kali iodua (0,069 g, 0,418 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 ml) được trộn ở 50°C với N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit (0,200 g, 0,836 mmol) và kali cacbonat (0,173 g, 1,254 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,230 g, 70,8%).

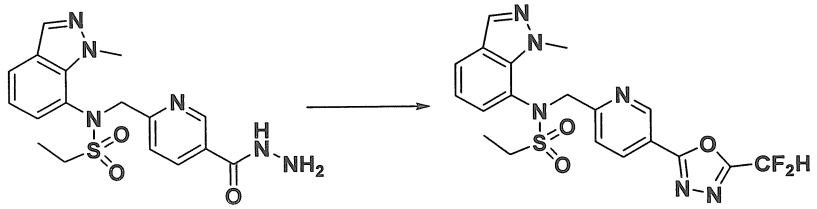
Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit



Dung dịch của metyl 6-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,230 g, 0,592 mmol) và hydrazin monohydrat (0,296 g, 5,921 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 pha loãng với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy

khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,180 g, 78,3%).

Bước 3: Hợp chất 11541

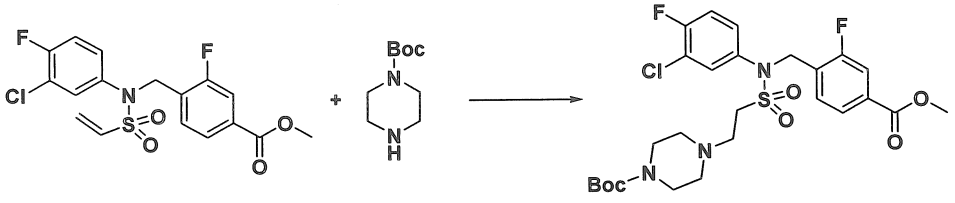


Hỗn hợp của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit (0,050 g, 0,129 mmol), trietylamin (0,090 ml, 0,644 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,048 ml, 0,386 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)etansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,039 g, 67,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,33 (dd, 1 H, J = 8,1, 2,3 Hz), 8,01 (s, 1 H), 7,71 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,36 (dd, 1 H, J = 8,1, 0,9 Hz), 7,17 (dd, 1 H, J = 7,4, 1,0 Hz), 7,02 (dd, 1 H, J = 8,0, 7,4 Hz), 6,97 – 6,81 (m, 1 H), 5,39 (d, 1 H, J = 15,1 Hz), 4,91 (d, 1 H, J = 15,1 Hz), 4,33 (s, 3 H), 3,61 (dq, 1H, J = 13,6, 7,5 Hz), 3,42 (dq, 1H, J = 13,5, 7,4 Hz), 1,51 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 449,46 (M^++1).

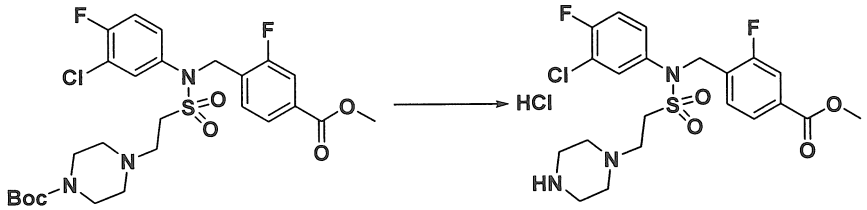
Ví dụ 151: Hợp chất 11552, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(2-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat



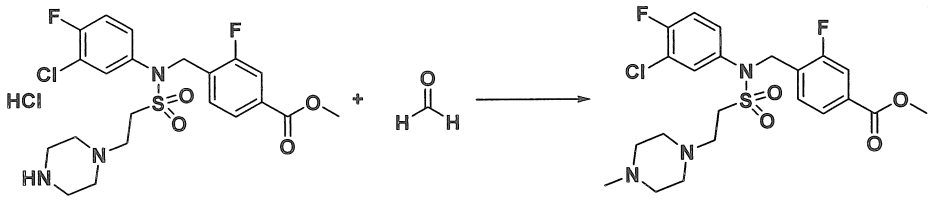
Dung dịch của metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)vinylsunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (1,000 g, 2,489 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,650 ml, 3,733 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,603 g, 3,235 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được 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 4-(2-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,300 g, 88,8%).

Bước 2: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



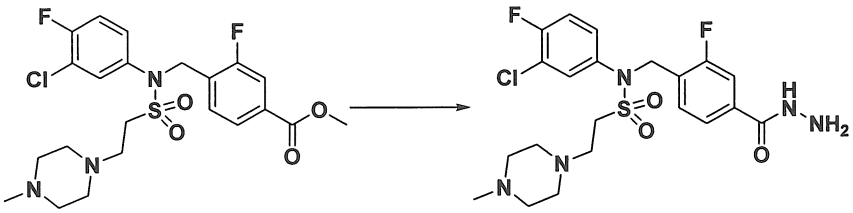
Dung dịch của tert-butyl 4-(2-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat (1,300 g, 2,211 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,105 ml, 4,421 mmol) trong diclorometan (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,150 g, 99,2%).

Bước 3: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



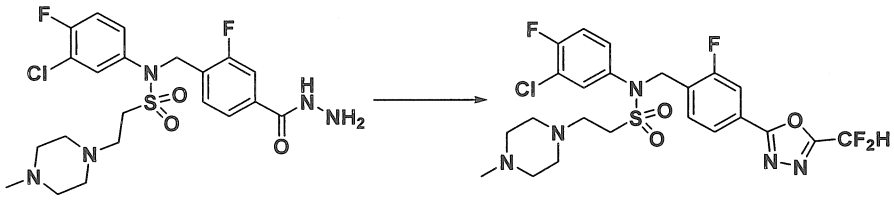
Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,200 g, 0,381 mmol), formandehit (0,023 g, 0,763 mmol) và axit axetic (0,024 ml, 0,420 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,162 g, 0,763 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,150 g, 78,4%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,150 g, 0,299 mmol) và hydrazin monohydrat (0,145 ml, 2,988 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 80,0%).

Bước 5: Hợp chất 11552

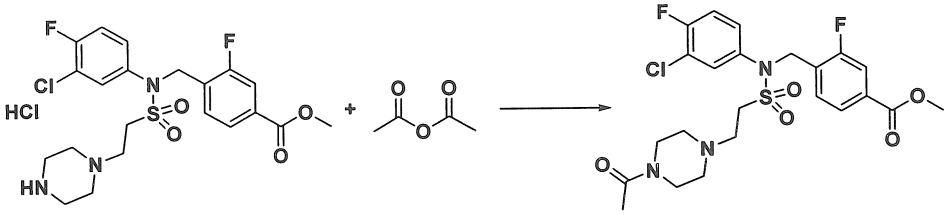


Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,080 g, 0,159 mmol), trietylamin (0,111 ml, 0,797 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,059 ml, 0,478 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,056 g, 62,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, 1 H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,6 Hz), 7,66 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,50 (dd, 1 H, J = 6,5, 2,6 Hz), 7,24 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,1, 2,7 Hz), 7,11 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,07 – 6,74 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,28 (t, 2 H, J = 6,9 Hz), 2,94 (t, 2 H, J = 6,9 Hz), 2,59 (s, 8H), 2,36 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 562,47 (M^++1).

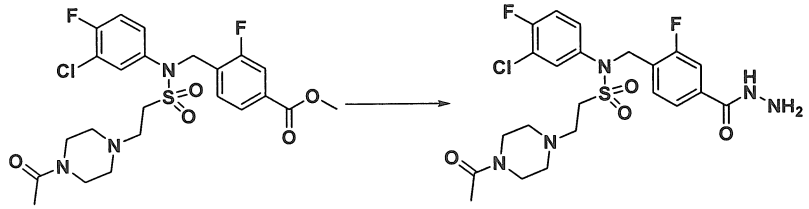
Ví dụ 152: Hợp chất 11553, 2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)etan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,200 g, 0,381 mmol), trietylamin (0,080 ml, 0,572 mmol) và anhydrit axetic (0,047 ml, 0,496 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được metyl 4-(((2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,160 g, 79,2%).

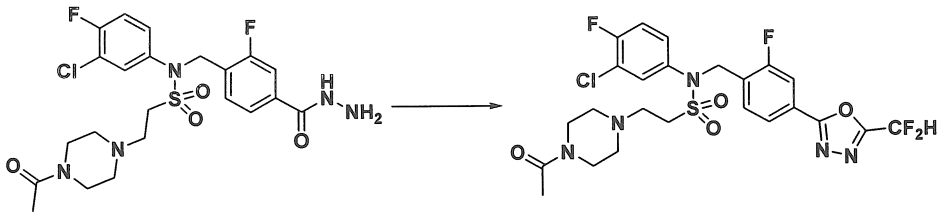
Bước 2: 2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,160 g, 0,302 mmol) và hydrazin monohydrat (0,147 ml, 3,019 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 pha loãng với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được 2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-

(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 81,2%).

Bước 3: Hợp chất 11553

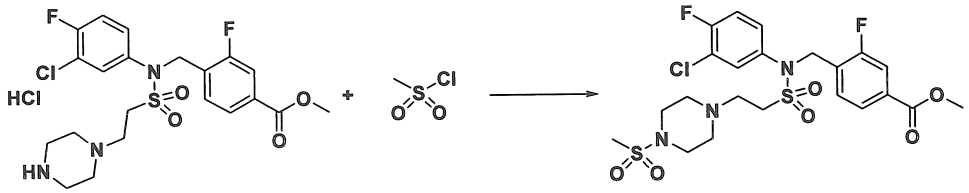


Hỗn hợp của 2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)etan-1-sulfonamit (0,080 g, 0,151 mmol), trietylamin (0,105 ml, 0,755 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,056 ml, 0,453 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,051 g, 57,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,6 Hz), 7,64 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,45 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,6 Hz), 7,22 (ddd, 1H, J = 8,9, 4,2, 2,6 Hz), 7,12 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,08 – 6,77 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,68 (t, 2 H, J = 5,1 Hz), 3,57 – 3,49 (m, 2 H), 3,29 (dd, 2H, J = 8,1, 6,1 Hz), 2,94 (dd, 2H, J = 8,0, 6,1 Hz), 2,57 – 2,45 (m, 4H), 2,12 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 590,42 (M^++1).

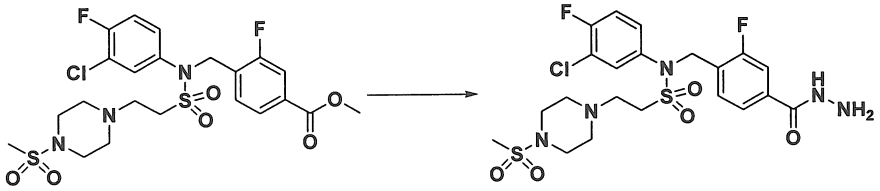
Ví dụ 153: Hợp chất 11554, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,200 g, 0,381 mmol), trietylamin (0,106 ml, 0,763 mmol) và metansunfonyl clorua (0,038 ml, 0,496 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,180 g, 83,4%).

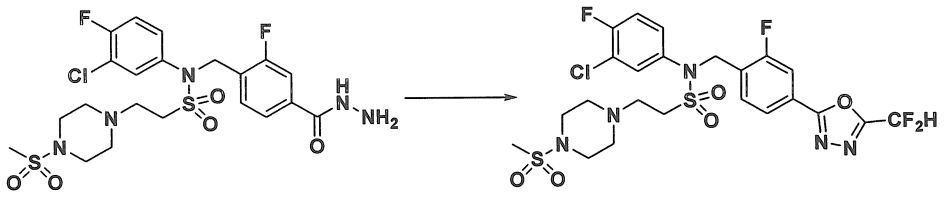
Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,180 g, 0,318 mmol) và hydrazin monohydrat (0,155 ml, 3,180 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-

(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 72,2%).

Bước 3: Hợp chất 11554

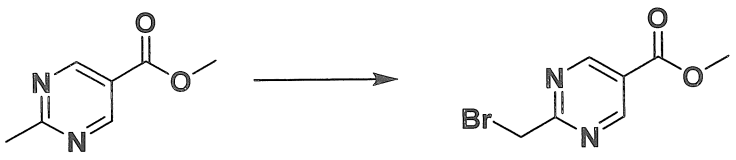


Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,080 g, 0,141 mmol), trietylamin (0,098 ml, 0,707 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,053 ml, 0,424 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,034 g, 38,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 – 7,86 (m, 1 H), 7,81 – 7,73 (m, 1 H), 7,63 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,44 (dt, 1H, J = 6,5, 2,2 Hz), 7,27 – 7,16 (m, 1 H), 7,17 – 7,07 (m, 1 H), 7,08 – 6,75 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,34 – 3,25 (m, 6H), 2,98 (td, 2H, J = 7,0, 1,7 Hz), 2,82 (s, 3 H), 2,68 – 2,61 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 626,39 (M^++1).

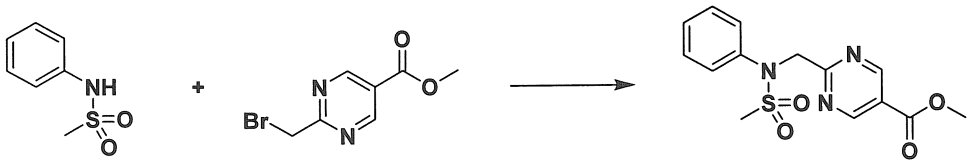
Ví dụ 154: Hợp chất 11564, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit

Bước 1: metyl 2-(bromometyl)pyrimidin-5-cacboxylat



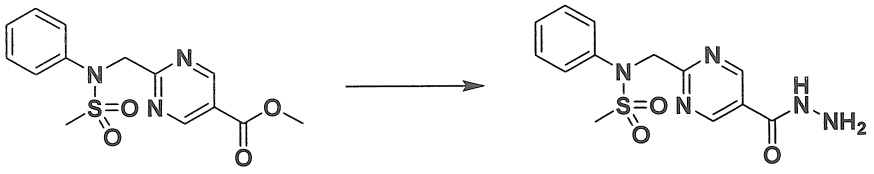
Hỗn hợp của metyl 2-metylpyrimidin-5-cacboxylat (1,000 g, 6,572 mmol), 1-bromopyrolidin-2,5-dion (NBS, 1,228 g, 6,901 mmol) và Azobisisobutyronitril (AIBN, 0,432 g, 2,629 mmol) trong cacbon tetraclorua (6 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 10 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được metyl 2-(bromometyl)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu xám (0,390 g, 25,7%).

Bước 2: metyl 2-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat



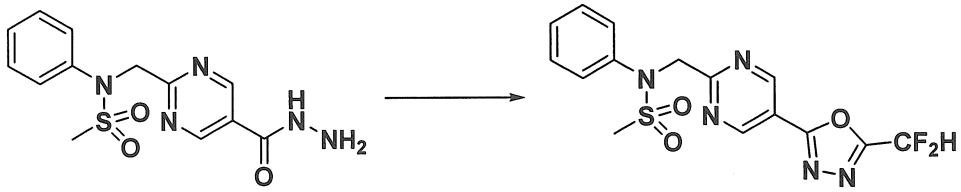
Dung dịch của metyl 2-(bromometyl)pyrimidin-5-cacboxylat (0,383 g, 1,656 mmol) và kali iodua (0,026 g, 0,158 mmol) trong N,N-dimetylformamit (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với N-phenylmetansulfonamit (0,270 g, 1,577 mmol) và kali cacbonat (0,262 g, 1,892 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được metyl 2-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,370 g, 73,0%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 2-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat (0,200 g, 0,622 mmol) và hydrazin monohydrat (0,151 ml, 3,112 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,150 g, 75,0%, chất rắn màu trắng).

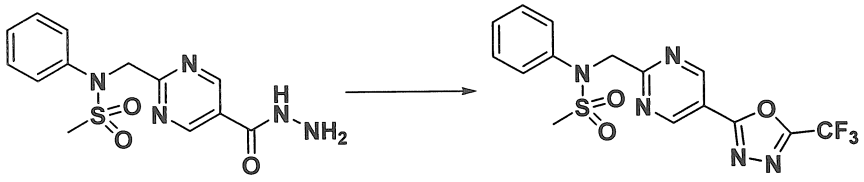
Bước 4: Hợp chất 11564



Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,070 g, 0,218 mmol), trietylamin (0,152 ml, 1,089 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,081 ml, 0,653 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,049 g, 59,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,43 (s, 2 H), 7,54 – 7,46 (m, 2 H), 7,43 – 7,27 (m, 3 H), 7,17 – 6,79 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,24 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 382,34 (M^++1).

Ví dụ 155: Hợp chất 11565, N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)metansulfonamit

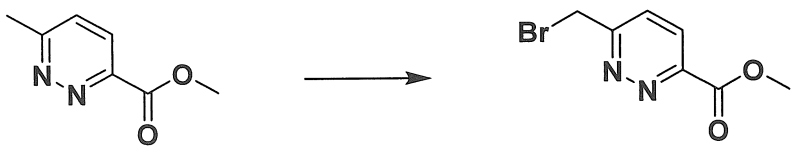


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,056 g, 0,174 mmol), trietylamin (0,121 ml, 0,871 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,074 ml, 0,523 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,031 g, 44,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,44 (s, 2 H), 7,55 – 7,46 (m, 2 H), 7,43 – 7,27 (m, 3 H), 5,31 (s, 2 H), 3,23 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 400,30 (M^++1).

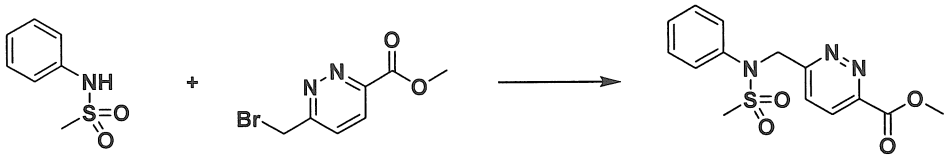
Ví dụ 156: Hợp chất 11566, N-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridazin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit

Bước 1: metyl 6-(bromometyl)pyridazin-3-cacboxylat



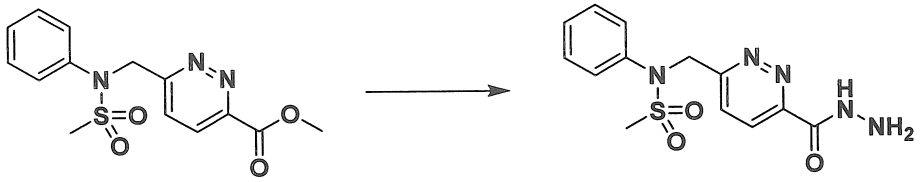
Hỗn hợp của metyl 6-metylpyridazin-3-cacboxylat (1,000 g, 6,572 mmol), 1-bromopyrolidin-2,5-dion (NBS, 1,228 g, 6,901 mmol) và Azobisisobutyronitril (AIBN, 0,432 g, 2,629 mmol) trong cacbon tetraclorua (6 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 10 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được metyl 6-(bromometyl)pyridazin-3-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,490 g, 32,3%).

Bước 2: metyl 6-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyridazin-3-cacboxylat



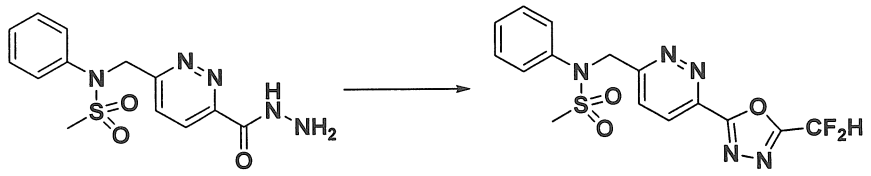
Dung dịch của metyl 6-(bromometyl)pyridazin-3-cacboxylat (0,468 g, 2,024 mmol) và kali iodua (0,032 g, 0,193 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với N-phenylmetansulfonamit (0,330 g, 1,927 mmol) và kali cacbonat (0,346 g, 2,506 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 24 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 = 0-70%) để thu được metyl 6-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyridazin-3-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,450 g, 72,7%).

Bước 3: N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridazin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyridazin-3-cacboxylat (0,200 g, 0,622 mmol) và hydrazin monohydrat (0,151 ml, 3,112 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ, rồi được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridazin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,150 g, 75,0%, chất rắn màu trắng).

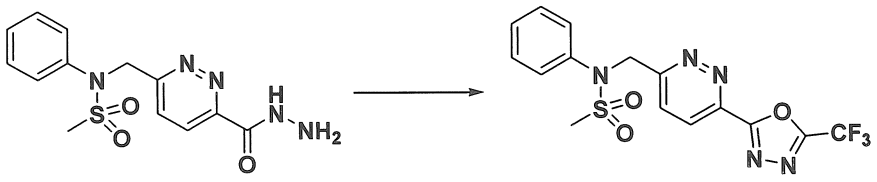
Bước 4: Hợp chất 11566



Dung dịch của N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridazin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,080 g, 0,249 mmol), trietylamin (0,173 ml, 1,245 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,093 ml, 0,747 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 N-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridazin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,059 g, 62,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,01 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,47 – 7,41 (m, 2 H), 7,42 – 7,36 (m, 2 H), 7,35 – 7,29 (m, 1 H), 7,14 – 6,82 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 381,90 (M^++1).

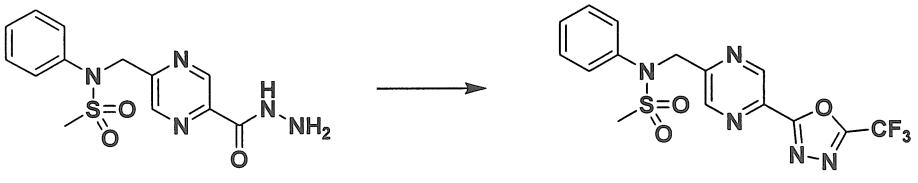
Ví dụ 157: Hợp chất 11567, N-phenyl-N-((6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridazin-3-yl)metyl)metansulfonamit



Dung dịch của N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridazin-3-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,067 g, 0,208 mmol), trietylamin (0,145 ml, 1,042 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,088 ml, 0,625 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về 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 N-phenyl-N-((6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridazin-3-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,042 g, 50,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,03 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,48 – 7,34 (m, 4H), 7,37 – 7,28 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 400,2 (M^++1).

Ví dụ 158: Hợp chất 11573, N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrazin-2-yl)metyl)metansulfonamit

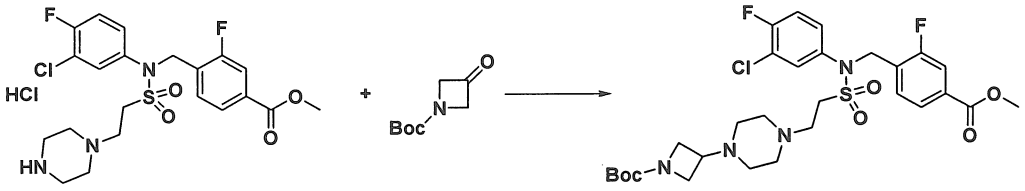


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrazin-2-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,080 g, 0,249 mmol) và trietylamin (0,104 ml, 0,747 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,077 ml, 0,548 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrazin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 55,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,40 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 8,92 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,41– 7,35 (m, 4 H), 7,33 – 7,29 (m, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,00 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 400,32 (M^++1).

Ví dụ 159: Hợp chất 11582, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit

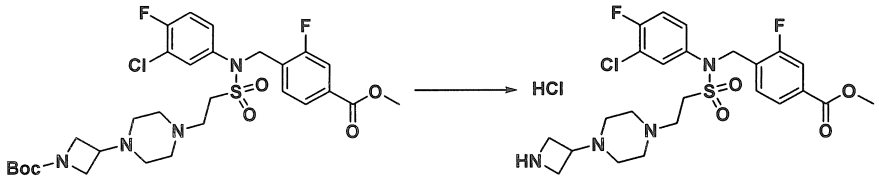
Bước 1: tert-butyl 3-(4-(2-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)etyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,400 g, 0,763 mmol), tert-butyl 3-oxoazetidin-1-cacboxylat (0,157 g, 0,915 mmol), axit axetic (0,065 ml, 1,144 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,323 g, 1,526 mmol) trong diclorometan (20 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

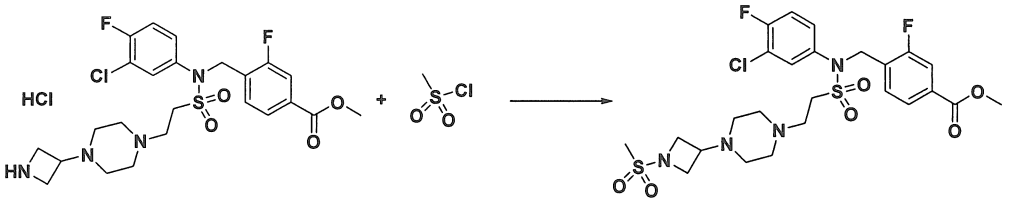
lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được tert-butyl 3-(4-(2-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)etyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 71,3%).

Bước 2: metyl 4-(((2-(4-(azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 3-(4-(2-(N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)etyl)piperazin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (0,350 g, 0,544 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,272 ml, 1,088 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được metyl 4-(((2-(4-(azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,300 g, 95,1%).

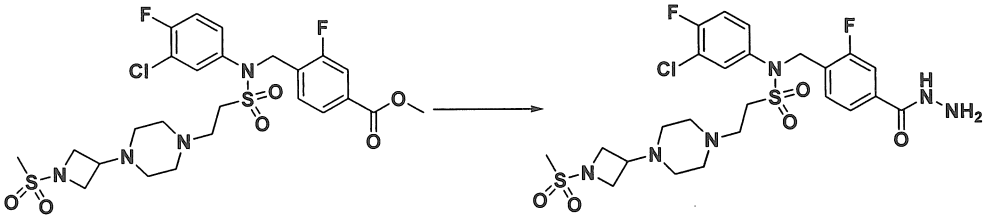
Bước 3: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của metyl 4-(((2-(4-(azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)-N-(3-cloro-4-flophenyl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,100 g, 0,173 mmol), trietylamin (0,036 ml, 0,259 mmol) và metansunfonyl clorua (0,016 ml, 0,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan.

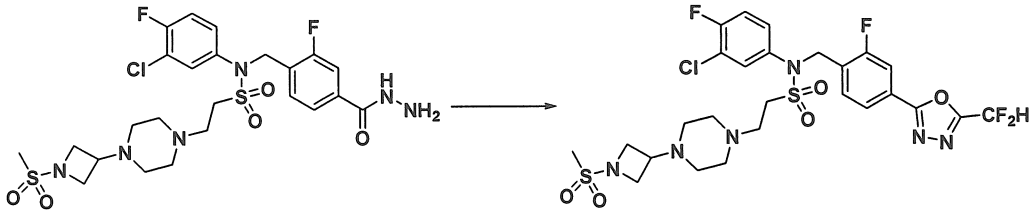
Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,083 g, 77,4%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,100 g, 0,161 mmol) và hydrazin monohydrat (0,078 ml, 1,610 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được pha loãng với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,083 g, 83,0%).

Bước 5: Hợp chất 11582



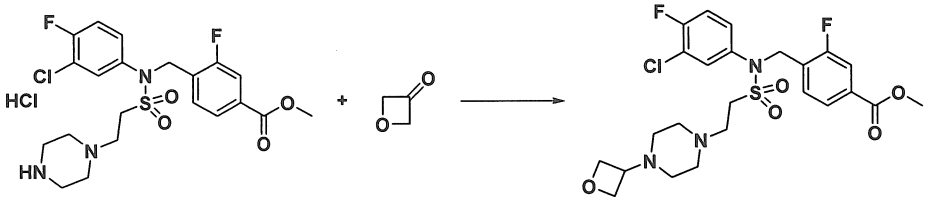
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,070 g, 0,113 mmol), trietylamin (0,079 ml, 0,563 mmol) và

anhydrit 2,2-difloaxetic (0,042 ml, 0,338 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1,0 N 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(1-(metylsunfonyl)azetidin-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 53,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,6 Hz), 7,64 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,47 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,6 Hz), 7,28 – 7,20 (m, 1 H), 7,11 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,08 – 6,77 (m, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,99 – 3,84 (m, 4H), 3,35 – 3,30 (m, 2 H), 3,31 – 3,20 (m, 1 H), 2,97 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,91 (s, 3 H), 2,63 (s, 4H), 2,50 (s, 4H); **LRMS** (ES) m/z 681,52(M^++1).

Ví dụ 160: Hợp chất 11583, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit

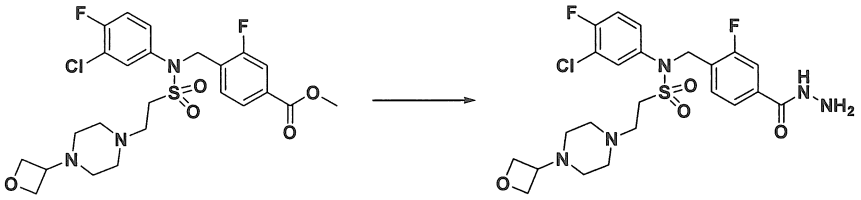
Bước 1: metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,200 g, 0,381 mmol), oxetan-3-on (0,036 g, 0,496 mmol) và axit axetic (0,024 ml, 0,420 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,162 g, 0,763 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng

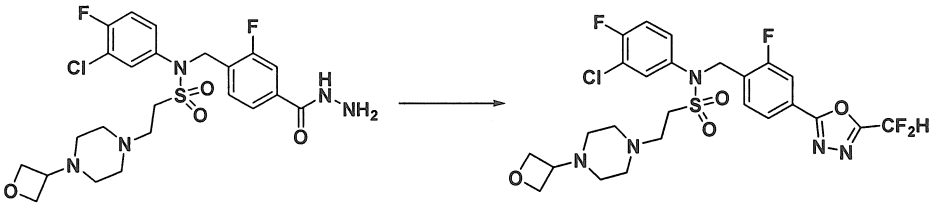
diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,150 g, 72,3%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,150 g, 0,276 mmol) và hydrazin monohydrat (0,134 ml, 2,757 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 80,0%).

Bước 3: Hợp chất 11583



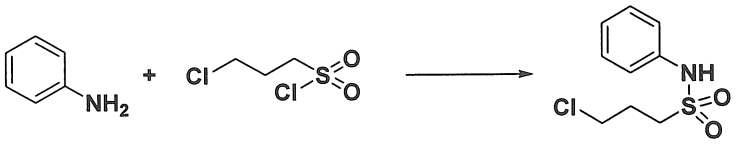
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,070 g, 0,129 mmol), trietylamin (0,090 ml, 0,643 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,048 ml, 0,386 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 90°C

trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1,0 N 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 = 0-5%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 51,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,65 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,48 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,27 – 7,21 (m, 1 H), 7,11 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,07 – 6,77 (m, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,68 (dt, 4H, J = 22,2, 6,4 Hz), 3,64 – 3,53 (m, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 2,99 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,68 (s, 4H), 2,50 (s, 4H); **LRMS** (ES) m/z 604,45 (M^++1).

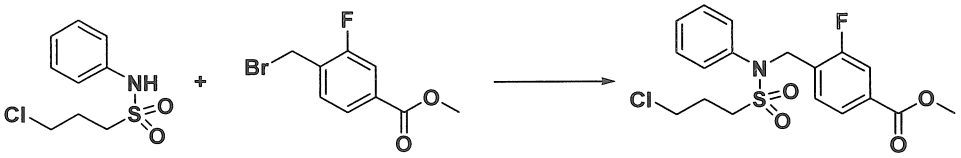
Ví dụ 161: Hợp chất 11588, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: 3-cloro-N-phenylpropan-1-sulfonamit



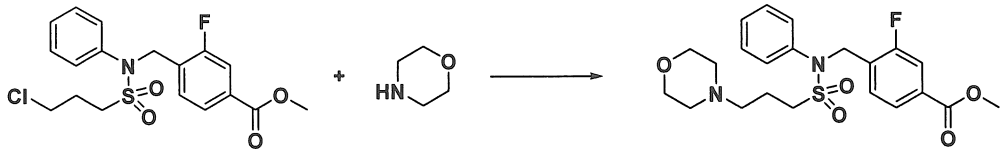
Dung dịch của anilin (0,980 ml, 10,738 mmol), trietylamin (1,796 ml, 12,885 mmol) và 3-cloropropan-1-sunfonyl clorua (2,091 g, 11,811 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. 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 24 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được 3-cloro-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (2,000 g, 79,7%).

Bước 2: metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch của 3-cloro-N-phenylpropan-1-sulfonamit (2,000 g, 8,558 mmol), kali cacbonat (1,774 g, 12,836 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,326 g, 9,413 mmol) và kali iodua (0,710 g, 4,279 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và khuấy bổ sung trong 12 giờ ở 50°C, tiếp đó, dung dịch được làm mát về 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 amoni clorua. 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 = 0-30%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (2,800 g, 81,8%).

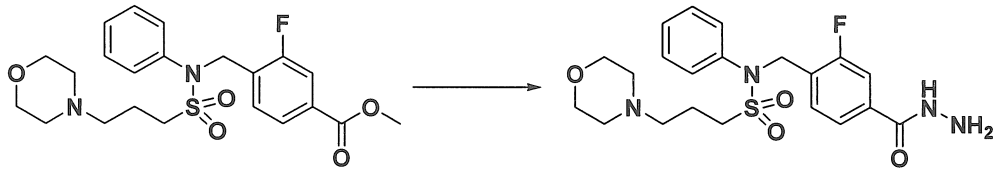
Bước 3: metyl 3-flo-4-(((3-morpholino-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,200 g, 0,500 mmol), kali iodua (0,042 g, 0,250 mmol), kali cacbonat (0,104 g, 0,750 mmol) và morpholin (0,056 ml, 0,650 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1,0 N 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 4 g;

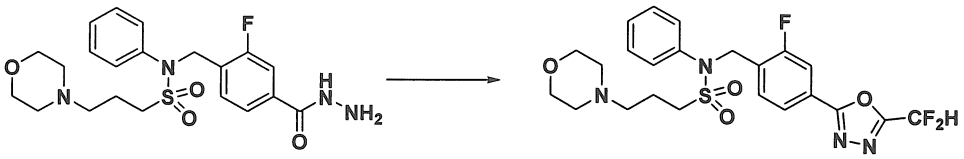
metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-(((3-morpholino-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,110 g, 48,8%).

Bước 4: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-(((3-morpholino-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,100 g, 0,222 mmol) và hydrazin monohydrat (0,108 ml, 2,220 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (5 ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,089 g, 89,0%).

Bước 5: Hợp chất 11588



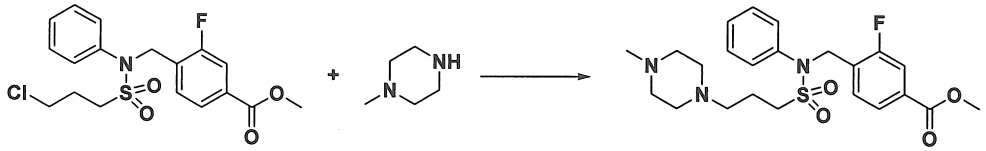
Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,089 g, 0,198 mmol), trietyl amin (0,138 ml, 0,988 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,074 ml, 0,593 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1,0 N 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-

oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,040 g, 39,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,73 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,6 Hz), 7,59 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 7,07 – 6,75 (m, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,01 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,31 (t, 4H, J = 6,9 Hz), 3,21 (t, 4H, J = 7,8 Hz), 2,51 – 2,31 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 511,40 (M^++1).

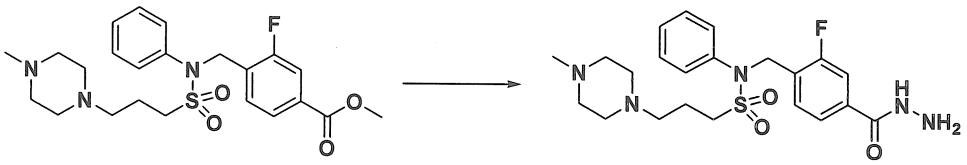
Ví dụ 162: Hợp chất 11589, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 3-flo-4-(((3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



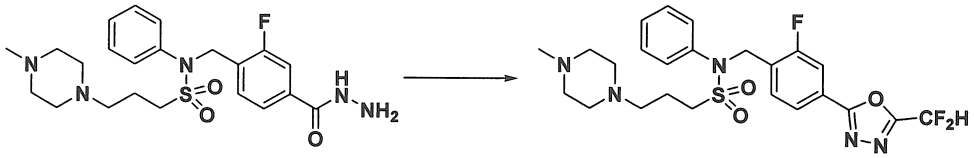
Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)-3-flobenzoat (0,200 g, 0,500 mmol), kali iodua (0,042 g, 0,250 mmol), kali cacbonat (0,104 g, 0,750 mmol) và 1-metylpiperazin (0,072 ml, 0,650 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1,0 N 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl metyl 3-flo-4-(((3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,160 g, 71,2%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-(((3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,088 g, 0,190 mmol) và hydrazin monohydrat (0,092 ml, 1,898 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (5 ml) và natri bicacbonat (2 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 79,5%).

Bước 3: Hợp chất 11589



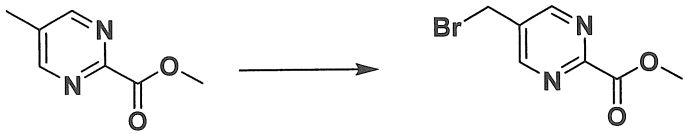
Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,070 g, 0,151 mmol), trietylamin (0,105 ml, 0,755 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,079 g, 0,453 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1,0 N 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,031 g, 39,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,6 Hz), 7,63 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,42 – 7,27 (m, 5H), 7,08 – 6,76 (m, 1 H),

5,06 (s, 2 H), 3,28 – 3,19 (m, 4H), 3,07 – 3,02 (m, 4H), 2,80 – 2,72 (m, 5H), 2,21 – 2,08 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 524,44 (M^++1).

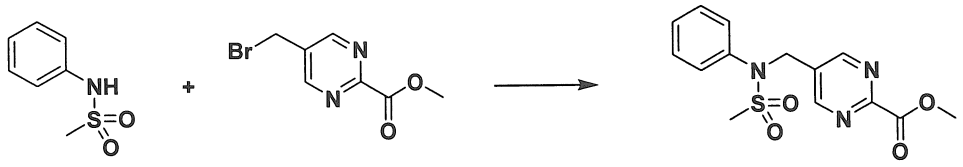
Ví dụ 163: Hợp chất 11605, N-((2-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit

Bước 1: metyl 5-(bromometyl)pyrimidin-2-cacboxylat



Hỗn hợp của metyl 5-metylpyrimidin-2-cacboxylat (0,500 g, 3,286 mmol), 1-bromopyrolidin-2,5-dion (NBS, 0,643 g, 3,615 mmol) và Azobisisobutyronitril (AIBN, 0,216 g, 1,314 mmol) trong cacbon tetraclorua (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 10 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 metyl 5-(bromometyl)pyrimidin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,380 g, 50,0%).

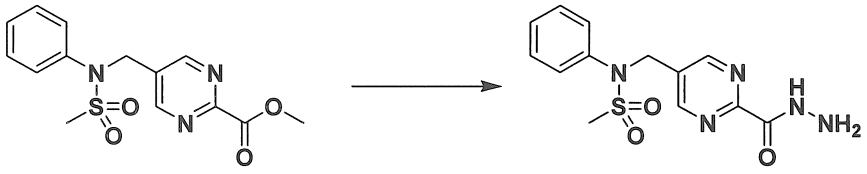
Bước 2: metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrimidin-2-cacboxylat



Dung dịch của metyl 5-(bromometyl)pyrimidin-2-cacboxylat (0,270 g, 1,168 mmol) và kali iodua (0,019 g, 0,117 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và được trộn với N-phenylmetansulfonamit (0,200 g, 1,168 mmol) và kali cacbonat (0,194 g, 1,402 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha

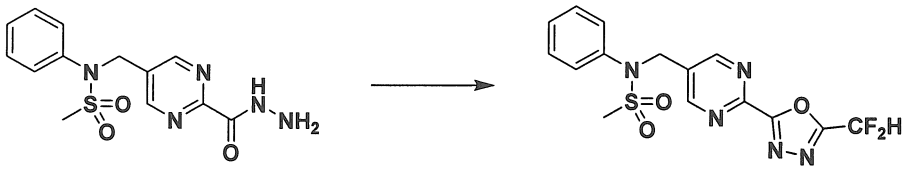
được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) để thu được metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrimidin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,220 g, 58,6%).

Bước 3: N-((2-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 5-((N-phenylmetylsunfonamido)metyl)pyrimidin-2-cacboxylat (0,220 g, 0,685 mmol) và hydrazin monohydrat (0,166 ml, 3,423 mmol) trong etanol (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((2-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit, 0,190 g, 86,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11605

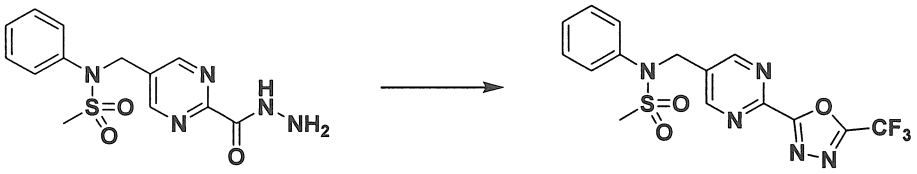


Dung dịch của N-((2-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,045 g, 0,140 mmol) và trietylamin (0,059 ml, 0,420 mmol) trong tetrahydrofuran (1,5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,038 ml, 0,308 mmol), được khuấy ở 60°C trong 2 giờ và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-50%) để thu được N-((2-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 74,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 2 H), 7,41 – 7,34 (m, 3 H), 7,31 (d, 2 H, J = 9,8 Hz), 7,07 (s, 0,25 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,25 H), 5,00 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 382,34 (M^++1).

Ví dụ 164: Hợp chất 11606, N-phenyl-N-((2-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)metansulfonamit

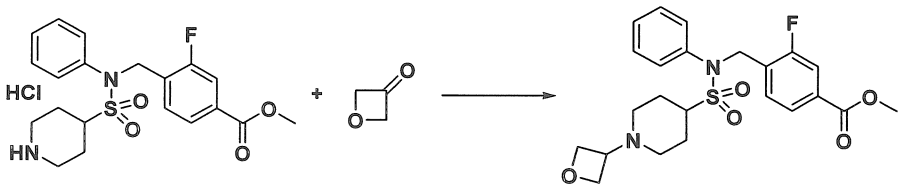


Dung dịch của N-((2-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-phenylmetansulfonamit (0,030 g, 0,093 mmol) và trietylamin (0,039 ml, 0,280 mmol) trong tetrahydrofuran (1,5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,029 ml, 0,205 mmol), được khuấy ở 60°C trong 2 giờ và được làm mát về 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. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 0-50%) để thu được N-phenyl-N-((2-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,028 g, 75,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 2 H), 7,42 – 7,28 (m, 5 H), 5,00 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 400,38 (M^++1).

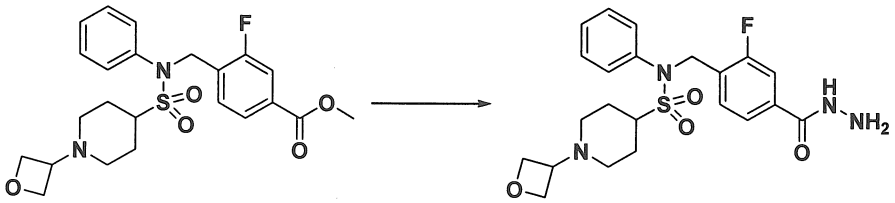
Ví dụ 165: Hợp chất 11625, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 3-flo-4-(((1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



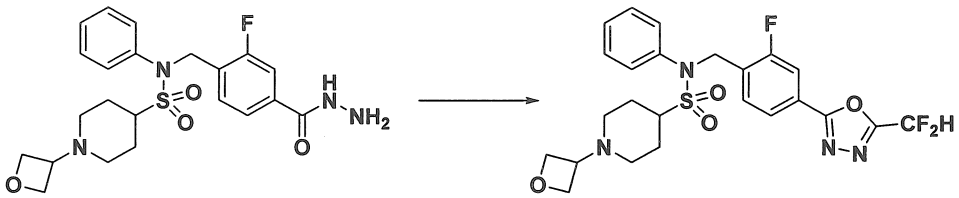
Dung dịch của metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,226 mmol), oxetan-3-on (0,020 g, 0,271 mmol) và axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,096 g, 0,452 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được metyl 3-flo-4-(((1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,090 g, 86,2%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Dung dịch của metyl 3-flo-4-(((1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,100 g, 0,216 mmol) và hydrazin monohydrat (0,105 ml, 2,162 mmol) trong etanol (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 với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,089 g, 89,0%).

Bước 3: hợp chất 11625

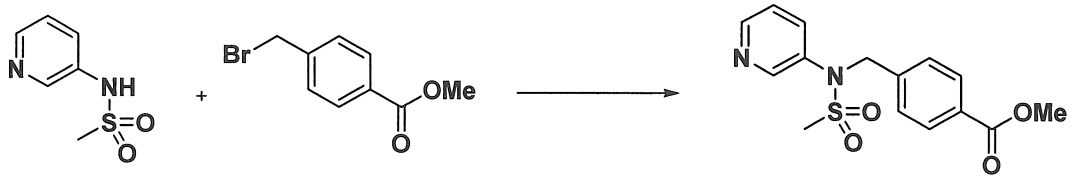


Dung dịch của N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,050 g, 0,108 mmol), trietylamin (0,075 ml, 0,540 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,040 ml, 0,324 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung 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; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,023 g, 40,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,73 (dd, 1 H, J = 9,9, 1,6 Hz), 7,60 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 7,10 – 6,75 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,98 – 4,91 (m, 2 H), 4,74 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 3,93 (s, 1 H), 3,37 – 3,16 (m, 3 H), 2,65 – 2,60 (m, 2 H), 2,48 – 2,43 (m, 2 H), 2,40 – 2,31 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 523,38 (M^++1).

Ví dụ 166: Hợp chất 11628, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit

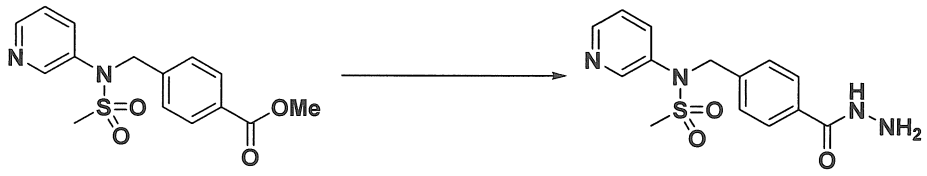
Bước 1: metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (1,000 g, 5,807 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,995 g, 8,711 mmol), kali cacbonat (1,204 g, 8,711 mmol) và

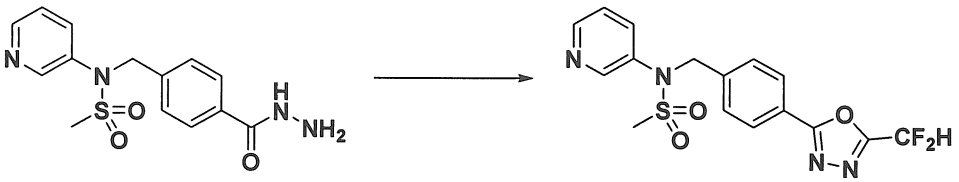
kali iodua (0,096 g, 0,581 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (20 ml), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung 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 metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu đỏ (1,510 g, 81,2%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit



Metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (1,500 g, 4,682 mmol) và hydrazin monohydrat (5,689 ml, 117,056 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (20 ml)/nước (5 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit, 1,120 g, 74,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 11628



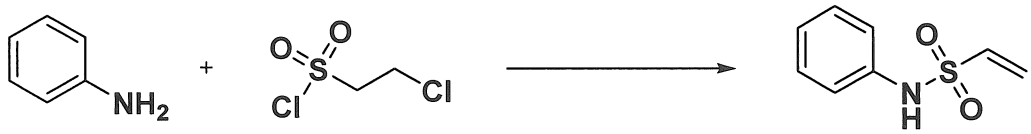
Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,624 mmol) và trietylamin (0,261 ml, 1,873 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic

(0,233 ml, 1,873 mmol), được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát về 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 plate, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,023 g, 9,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,43 (dd, J = 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,90 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,65 – 7,38 (m, 4H), 5,03 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 380,9 (M^++1).

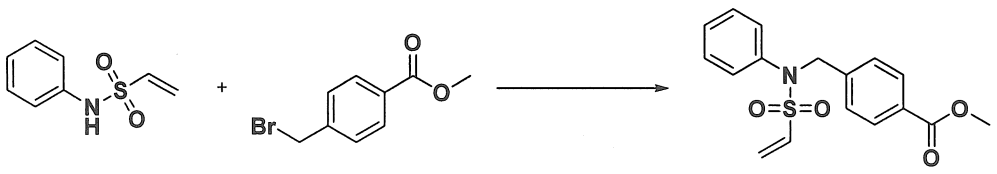
Ví dụ 167: Hợp chất 11629, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etan-1-sulfonamit

Bước 1: N-phenyletensulfonamit



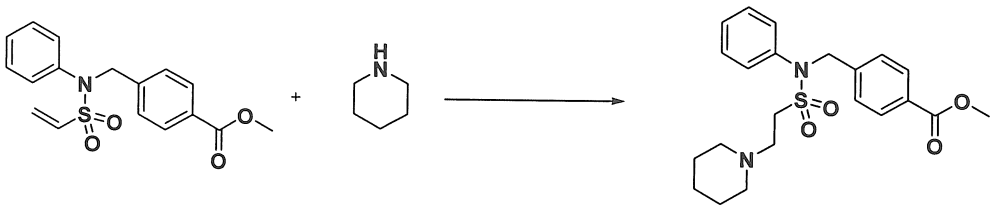
Dung dịch của anilin (0,980 ml, 10,738 mmol), 2-cloroetan-1-sunfonyl clorua (1,233 ml, 11,811 mmol) và pyridin (1,730 ml, 21,475 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp 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 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được N-phenyletensulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,945 g, 48,0%).

Bước 2: metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat



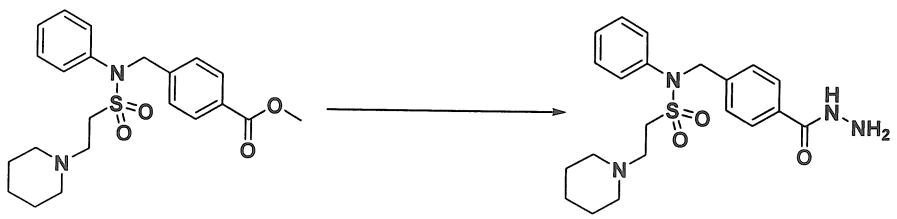
Dung dịch của N-phenyletensulfonamit (0,945 g, 5,157 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,300 g, 5,673 mmol), kali iodua (0,428 g, 2,579 mmol) và kali cacbonat (1,069 g, 7,736 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản 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 = 0-20%) để thu được metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu lục nhạt (1,500 g, 87,8%).

Bước 3: metyl 4-(((N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat



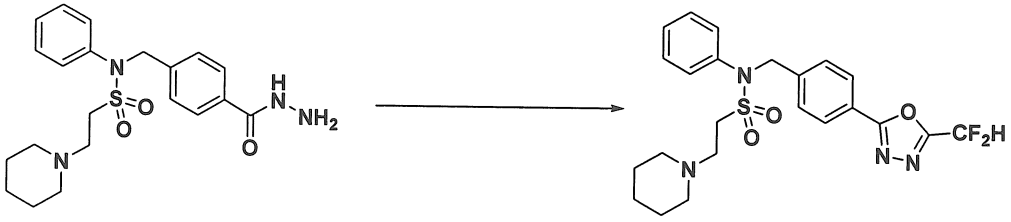
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,905 mmol), piperidin (0,179 ml, 1,811 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,189 ml, 1,086 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp 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 4 g; etyl axetat/hexan = 20-80%) để thu được metyl 4-(((N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,334 g, 88,7%).

Bước 4: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,334 g, 0,803 mmol) và hydrazin hydrat (0,402 g, 8,028 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (10 ml) và nước (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,273 g, 81,7%).

Bước 5: Hợp chất 11629

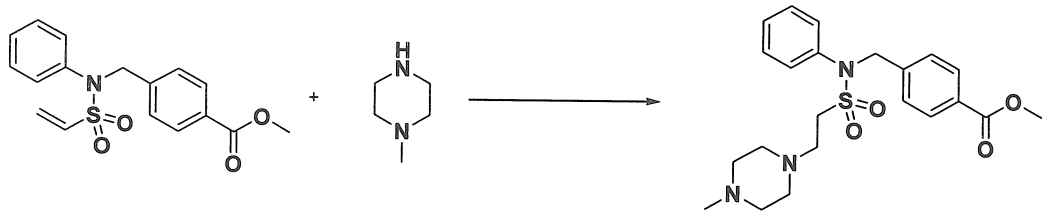


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,100 g, 0,240 mmol), trietylamin (0,167 ml, 1,200 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,090 ml, 0,720 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc 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 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 = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 30,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 ~ 7,28 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,00 (s, 2 H), 3,58 ~ 3,56 (m, 2 H), 3,06 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,70 (brs, 4H), 1,79 (brs, 4H), 1,55 (brs, 2H); **LRMS** (ES) m/z 477,3 (M^++1).

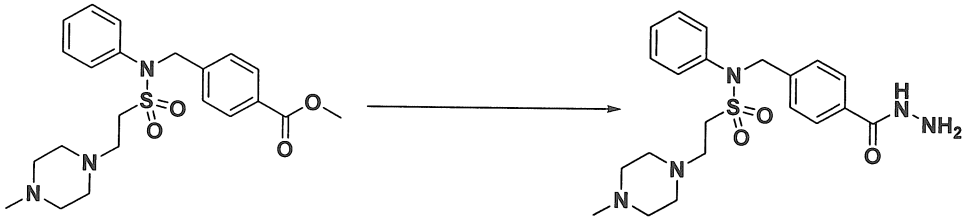
Ví dụ 168: Hợp chất 11630, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat



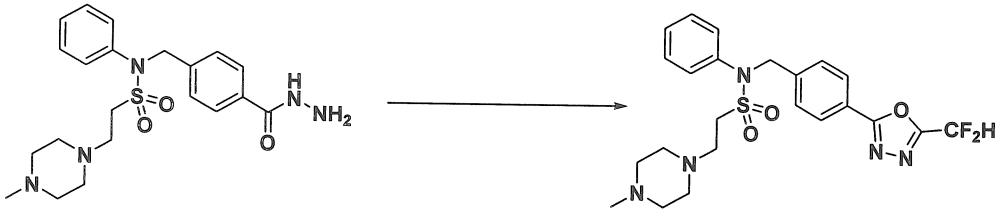
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,905 mmol), 1-metylpiperazin (0,202 ml, 1,811 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,189 ml, 1,086 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 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 4 g; etyl axetat/hexan = 20-80%) để thu được metyl 4-(((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,362 g, 92,7%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,362 g, 0,840 mmol) và hydrazin hydrat (0,420 g, 8,395 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (10 ml) và nước (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,237 g, 65,5%).

Bước 3: Hợp chất 11630

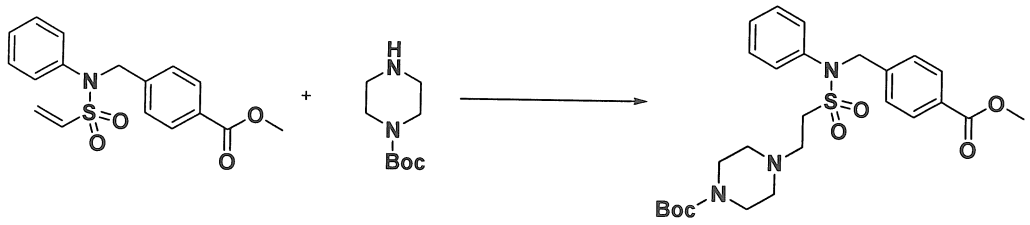


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit (0,100 g, 0,232 mmol), trietylamin (0,161 ml, 1,159 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,086 ml, 0,695 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để 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 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 = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng dầu không màu (0,033 g, 28,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,36 ~ 7,30 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,29 (dd, 2H, J = 8,3, 6,2 Hz), 3,01 (dd, 2H, J = 8,2, 6,3 Hz), 2,79 (brs, 8H), 2,57 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 492,3 (M^++1).

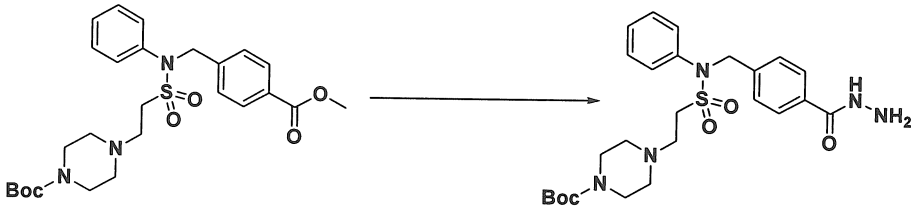
Ví dụ 169: Hợp chất 11631, tert-butyl 4-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat

Bước 1: tert-butyl 4-(2-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat



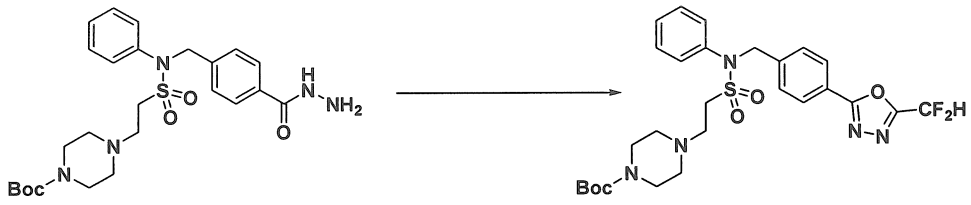
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,905 mmol), tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,337 g, 1,811 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,189 ml, 1,086 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp 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 4 g; etyl axetat/hexan = 20-80%) để thu được tert-butyl 4-(2-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,411 g, 87,7%).

Bước 2: tert-butyl 4-(2-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(2-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat (0,411 g, 0,794 mmol) và hydrazin hydrat (0,397 g, 7,936 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (10 ml) và nước (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(2-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,344 g, 83,8%).

Bước 3: Hợp chất 11631

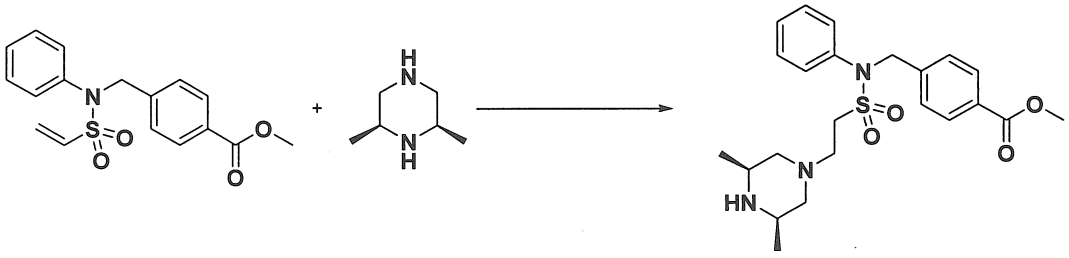


Dung dịch của tert-butyl 4-(2-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat (0,240 g, 0,464 mmol), trietylamin (0,323 ml, 2,318 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,173 ml, 1,391 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ 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 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 = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng (0,199 g, 74,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,03 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,37 ~ 7,28 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,54 (brs, 4H), 3,41 (brs, 2H), 3,00 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,56 (brs, 4H), 1,48 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 578,3 (M^++1).

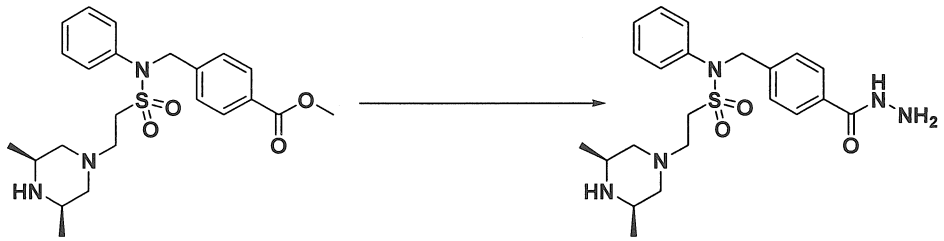
Ví dụ 170: Hợp chất 11632, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat



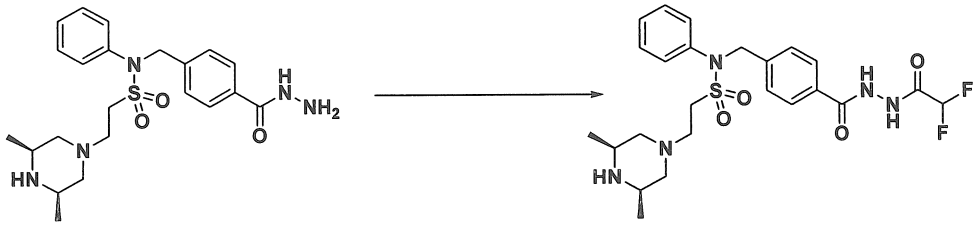
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,905 mmol), (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin (0,207 g, 1,811 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,189 ml, 1,086 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,403 g, 99,9%).

Bước 2: 2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



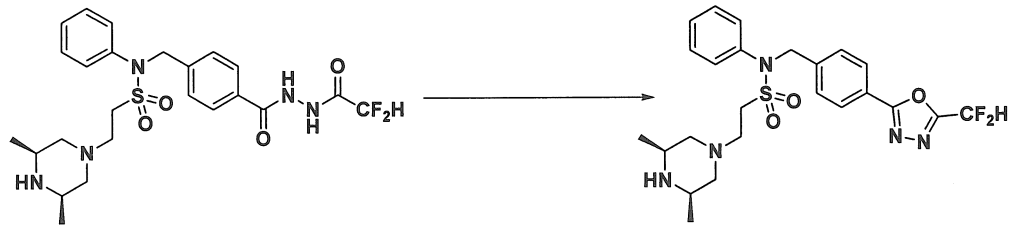
Dung dịch của metyl 4-(((2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,403 g, 0,904 mmol) và hydrazin hydrat (0,453 g, 9,042 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với natri bicacbonat (10 ml) và nước (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được 2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,263 g, 65,3%).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của 2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit (0,100 g, 0,224 mmol), trietylamin (0,156 ml, 1,122 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,084 ml, 0,673 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit, 0,125 g, 106,4%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11632



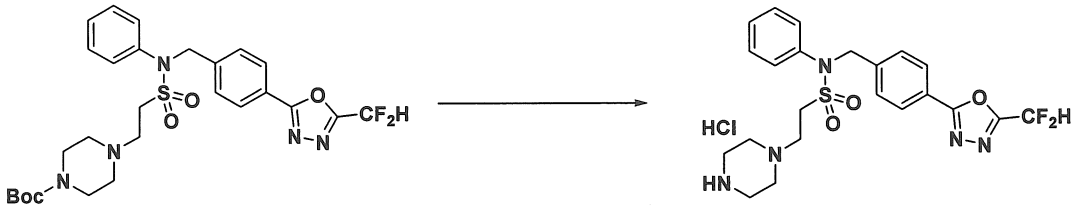
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit (0,125 g, 0,239 mmol) và 1-methoxy-N-trietylammoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,171 g, 0,716 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 0,5 giờ dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,015 g, 12,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ7,99 ~ 7,97 (m, 2 H), 7,42 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,31 ~ 7,28 (m, 5H), 6,88 (t, 1 H, *J* = 51,9 Hz), 4,93 (s, 2 H), 3,39 ~ 3,36 (m, 4H), 3,12 ~ 2,96 (m, 4H), 2,74 ~ 2,46 (m, 4H), 1,37 (s, 6H),; **LRMS** (ES) m/z 506,4 (M^++1).

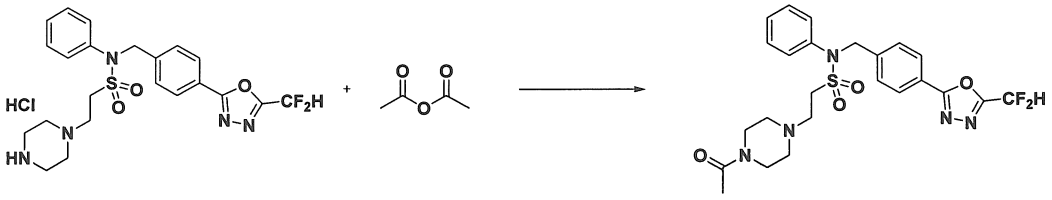
Ví dụ 171: Hợp chất 11633, 2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

Bước 1: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperazin-1-cacboxylat (0,150 g, 0,290 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,362 ml, 1,449 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 với dietylete (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,146 g, 98,0%).

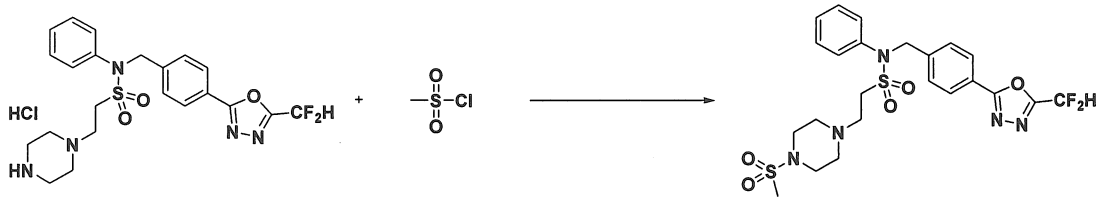
Bước 2: Hợp chất 11633



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,097 mmol), anhydrit axetic (0,014 ml, 0,146 mmol) và trietylamin (0,041 ml, 0,292 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 30-100%) để thu được 2-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,033 g, 65,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,04 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 ~ 7,31 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,8 Hz), 4,99 (s, 2 H), 3,75 ~ 3,70 (m, 4H), 3,63 ~ 3,49 (m, 2 H), 3,10 ~ 3,05 (m, 2 H), 2,72 ~ 2,50 (m, 4H), 2,12 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 520,3 (M^++1).

Ví dụ 172: Hợp chất 11634, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



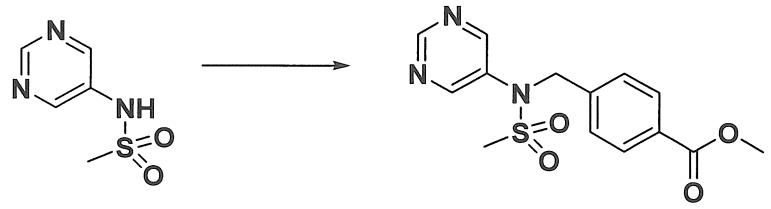
Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,097 mmol), metansunfonyl clorua (0,011 ml, 0,146 mmol) và trietylamin (0,041 ml, 0,292 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 30-80%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)benzyl)-2-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 75,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,38 ~ 7,29 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,40 ~ 3,37 (m, 6H), 3,06 ~ 3,05 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,74 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 556,3 (M^++1).

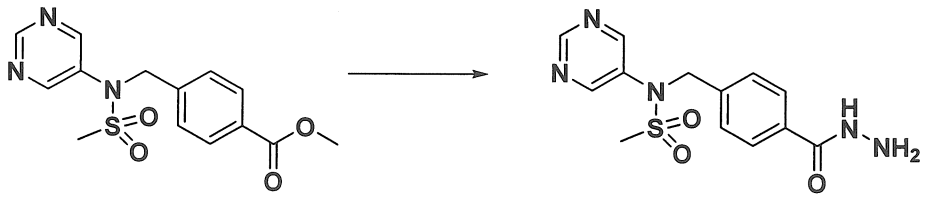
Ví dụ 173: Hợp chất 11636, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((N-(pyrimidin-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



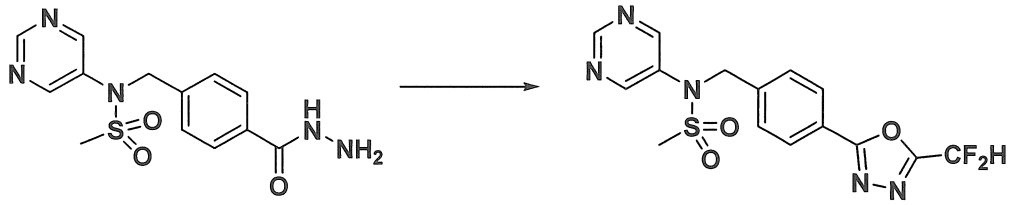
Dung dịch của N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit (0,300 g, 1,732 mmol) và kali cacbonat (0,359 g, 2,598 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,436 g, 1,905 mmol) và kali iodua (0,144 g, 0,866 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 metyl 4-((N-(pyrimidin-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 62,9%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(pyrimidin-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,350 g, 1,089 mmol) và hydrazin monohydrat (0,529 ml, 10,892 mmol) trong etanol (20 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (10 ml) và natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 82,9%).

Bước 3: Hợp chất 11636

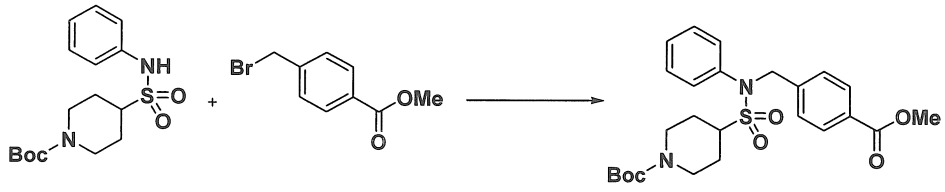


Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit (0,100 g, 0,311 mmol), trietylamin (0,217 ml, 1,556 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,116 ml, 0,934 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(pyrimidin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,073 g, 61,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,00 (s, 1 H), 8,86 (s, 2 H), 8,08 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 7,62 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,34 (s, 0,3 H), 7,21 (s, 0,5 H), 7,08 (s, 0,3 H), 5,14 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 382,2 (M^++1).

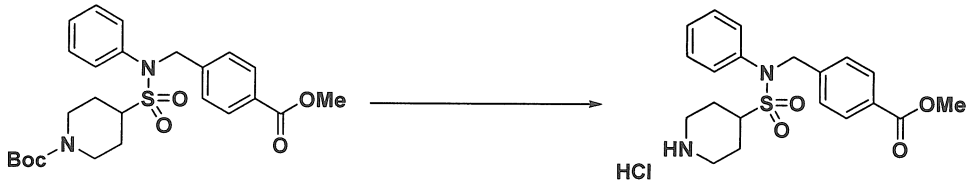
Ví dụ 174 : Hợp chất 11637, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 4-(N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,600 g, 1,763 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,606 g, 2,644 mmol), kali cacbonat (0,487 g, 3,526 mmol) và kali iodua (0,029 g, 0,176 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (15 ml), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,855 g, 99,3%).

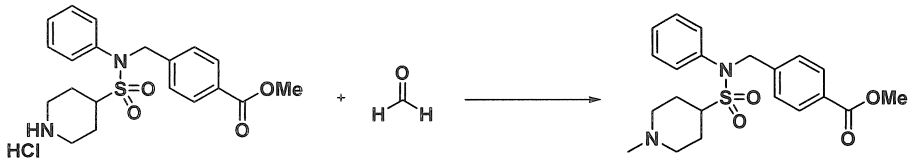
Bước 2: metyl 4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,855 g, 1,750 mmol) trong diclorometan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 1,750 ml, 7,000 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. Kết tủa được lọc, được rửa bằng

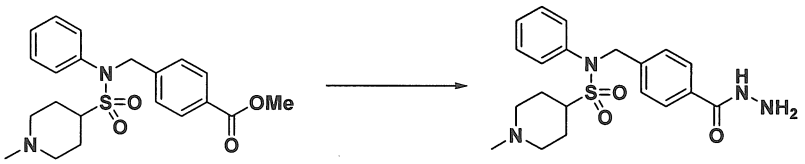
diclorometan, và được sấy khô để thu được metyl 4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,558 g, 75,0%).

Bước 3: metyl 4-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,235 mmol) và paraformandehit (0,011 g, 0,353 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,100 g, 0,471 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-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,067 g, 70,7%).

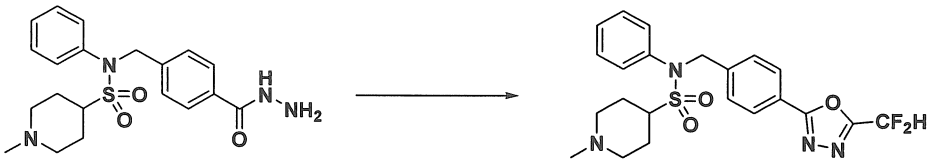
Bước 4: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Metyl 4-(((1-metyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,067 g, 0,166 mmol) và hydrazin monohydrat (0,243 ml, 4,994 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (16 ml)/nước (4 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit, 0,050 g, 74,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11637

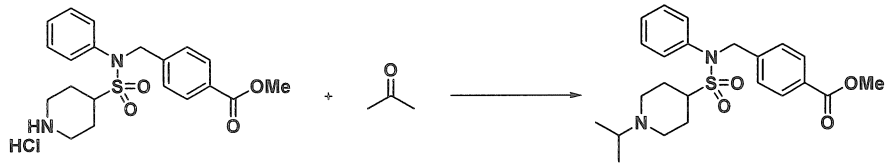


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,050 g, 0,124 mmol) và trietylamin (0,035 ml, 0,248 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,046 ml, 0,373 mmol), được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,017 g, 29,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 7,01 (s, 0,25H), 6,88 (s, 0,5 H), 6,75 (s, 0,25H), 4,98 (s, 2 H), 3,20 – 3,0 (m, 3 H), 2,51 – 2,38 (m, 3 H), 2,38 – 2,10 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 463,3 (M^++1).

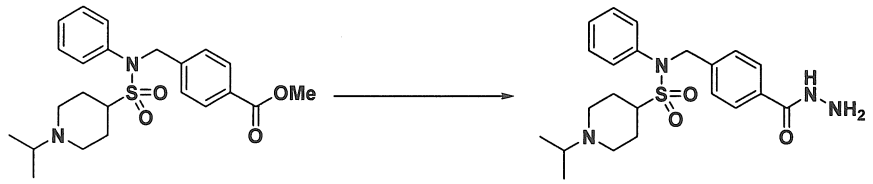
Ví dụ 175 : Hợp chất 11638, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-isopropyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

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



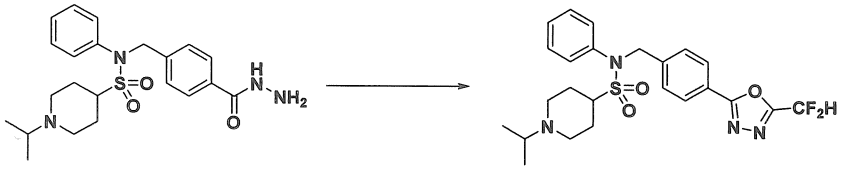
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,235 mmol) và propan-2-on (0,021 ml, 0,282 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,100 g, 0,471 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-(((1-isopropyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 77,0%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-isopropyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Metyl 4-(((1-isopropyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,078 g, 0,181 mmol) và hydrazin monohydrat (0,264 ml, 5,435 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (16 ml)/nước (4 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-isopropyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit, 0,061 g, 78,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11638

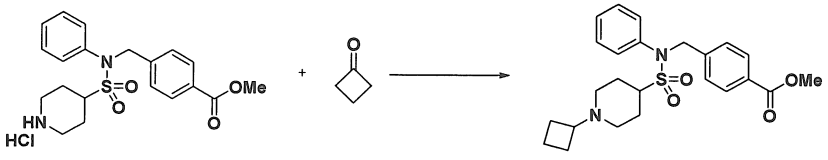


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-isopropyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,061 g, 0,142 mmol) và trietylamin (0,039 ml, 0,283 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,053 ml, 0,425 mmol), được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 0-30%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-isopropyl-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,044 g, 63,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,30 – 7,24 (m, 5H), 7,01 (s, 0,25H), 6,88 (s, 0,5 H), 6,75 (s, 0,25H), 4,99 (s, 2 H), 3,45 – 2,88 (m, 4H), 2,65 – 1,82 (m, 6H), 1,53 – 0,89 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 491,3 (M^++1).

Ví dụ 176: Hợp chất 11639, 1-xyclobutyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

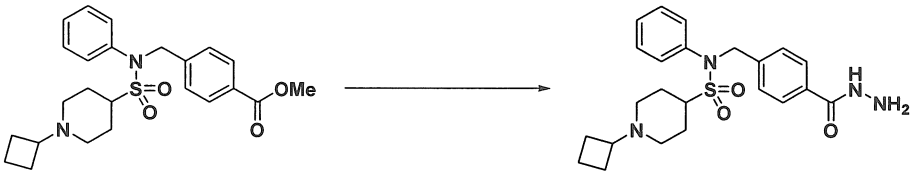
Bước 1: metyl 4-(((1-xyclobutyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,100 g, 0,235 mmol) và xyclobutanon (0,021 ml, 0,282 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,100 g, 0,471 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ.

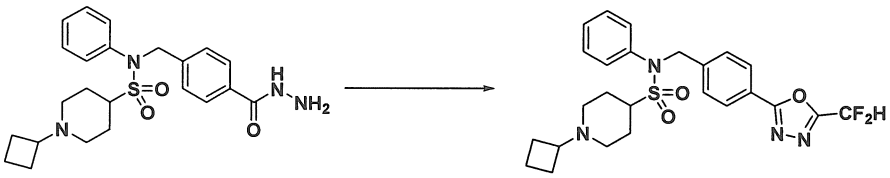
Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được metyl 4-(((1-xyclobutyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,084 g, 80,7%).

Bước 2: 1-xyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Metyl 4-(((1-xyclobutyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,084 g, 0,190 mmol) và hydrazin monohydrat (0,277 ml, 5,694 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (16 ml)/nước (4 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 (1-xyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit, 0,078 g, 92,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11639



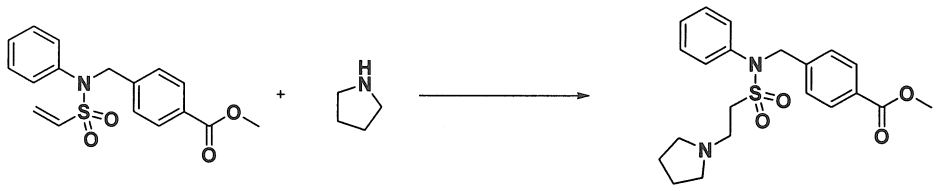
Dung dịch của 1-xyclobutyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,078 g, 0,176 mmol) và trietylamin (0,049 ml, 0,352 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,066 ml, 0,529 mmol), được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát

về 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 1-xyclobutyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,058 g, 65,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,32 – 7,21 (m, 5H), 7,01 (s, 0,25H), 6,88 (s, 0,5 H), 6,75 (s, 0,25H), 4,97 (s, 2 H), 3,18 – 2,91 (m, 3 H), 2,83 – 2,62 (m, 2 H), 2,25 – 1,85 (m, 8H), 1,85 – 1,60 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 503,2 (M^++1).

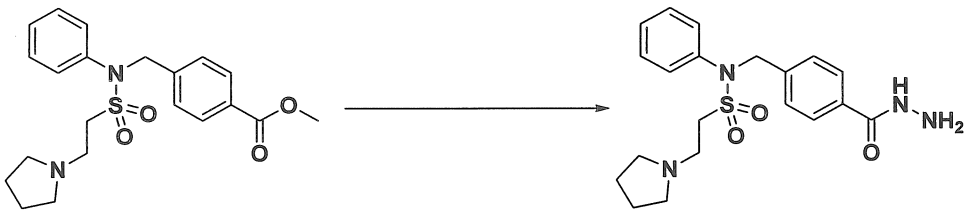
Ví dụ 177: Hợp chất 11645, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat



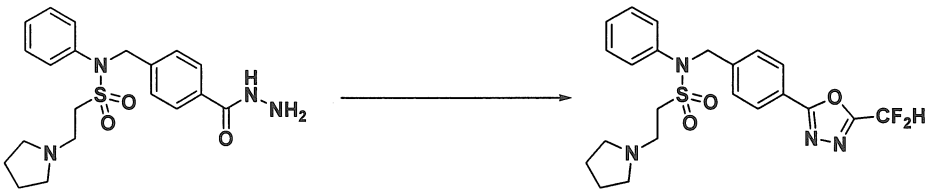
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,604 mmol), pyrolidin (0,086 g, 1,207 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,126 ml, 0,724 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp 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 4 g; etyl axetat/hexan = 20-80%) để thu được metyl 4-(((N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,173 g, 71,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng



Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,173 g, 0,429 mmol) và hydrazin hydrat (0,215 g, 4,288 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml) và nước (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,173 g, 99,9%).

Bước 3: Hợp chất 11645

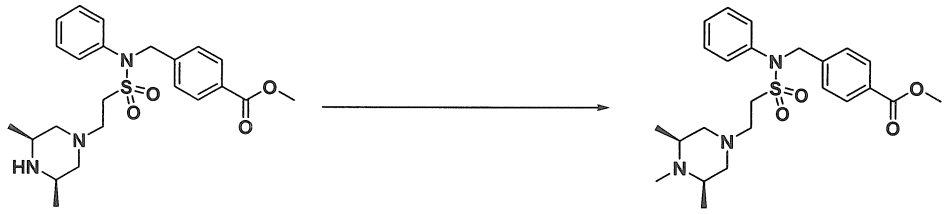


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,650 g, 1,615 mmol), trietylamin (1,125 ml, 8,074 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,602 ml, 4,845 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 90°C trong 0,5 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc 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 được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(pyrolidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 2,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,03 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,35 ~ 7,28 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 4,99 (s, 2 H), 3,51 (brs, 2H), 3,15 (t, 2 H, *J* = 7,4 Hz), 2,78 (brs, 4H), 1,94 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 463,3 (M^++1).

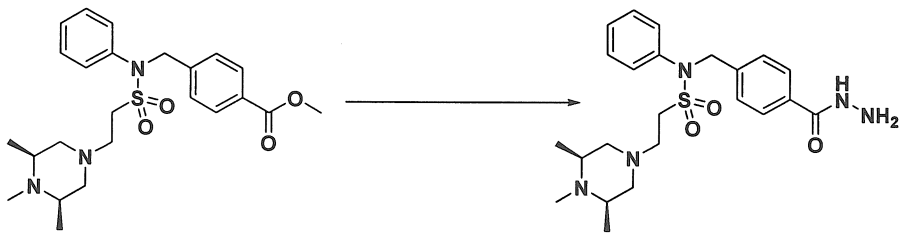
Ví dụ 178: Hợp chất 11646, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat



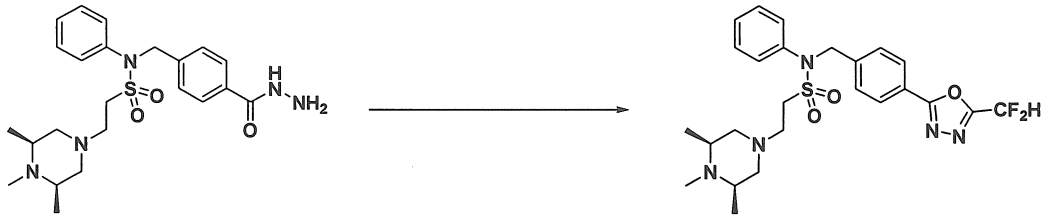
Dung dịch của metyl 4-(((2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,122 mmol) và formandehit (0,413 ml, 11,221 mmol) trong axetonitril (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (1,189 g, 5,611 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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 = 0-5%) để thu được metyl 4-(((N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,309 g, 59,9%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,160 g, 0,348 mmol) và hydrazin hydrat (0,174 g, 3,481 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (20 ml) và nước (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 48,8%).

Bước 3: Hợp chất 11646

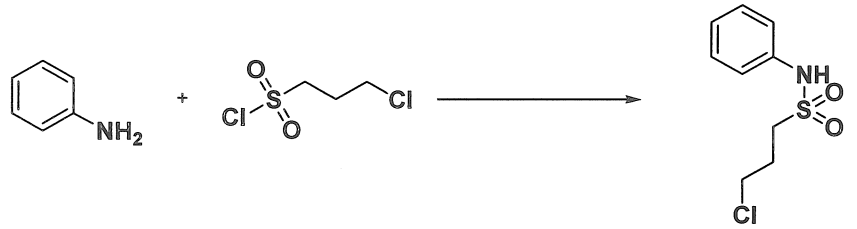


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit (0,078 g, 0,170 mmol), trietylamin (0,118 ml, 0,849 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,063 ml, 0,509 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,068 g, 76,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,38 ~ 7,29 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,32 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,14 (brs, 2H), 3,06 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,88 ~ 2,85 (m, 4H), 2,80 (s, 3 H), 1,47 (d, 6H, J = 5,8 Hz); **LRMS** (ES) m/z 520,3 (M^++1).

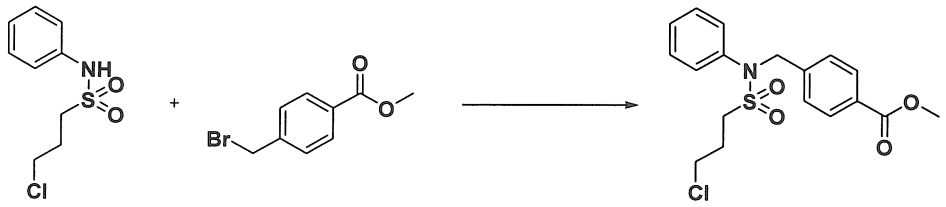
Ví dụ 179: Hợp chất 11647, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit

Bước 1: 3-cloro-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của anilin (1,961 ml, 21,475 mmol), 3-cloropropan-1-sunfonyl clorua (2,865 ml, 23,623 mmol) và pyridin (3,460 ml, 42,951 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch N-axit clohydric 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 3-cloro-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (3,160 g, 63,0%).

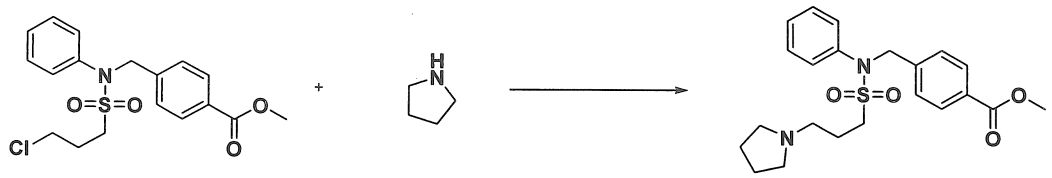
Bước 2: metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của 3-cloro-N-phenylpropan-1-sulfonamit (3,160 g, 13,521 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (3,407 g, 14,873 mmol), kali iodua (1,122 g, 6,761 mmol) và kali cacbonat (2,803 g, 20,282 mmol) trong N,N-dimetylformamit (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 80 g; etyl axetat/hexan =

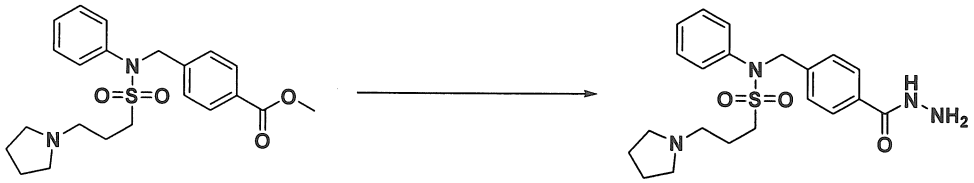
0-50%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (3,200 g, 62,0%).

Bước 3: metyl 4-(((N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,309 mmol), pyrolidin (0,186 g, 2,619 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,274 ml, 1,571 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ rồi tiếp đó được khuấy bổ sung trong 2 giờ ở 90°C, và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,340 g, 62,3%).

Bước 4: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,480 mmol) và hydrazin hydrat (0,240 g, 4,801 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (20 ml) và nước (10 ml) và

được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,181 g, 90,5%).

Bước 5: Hợp chất 11647

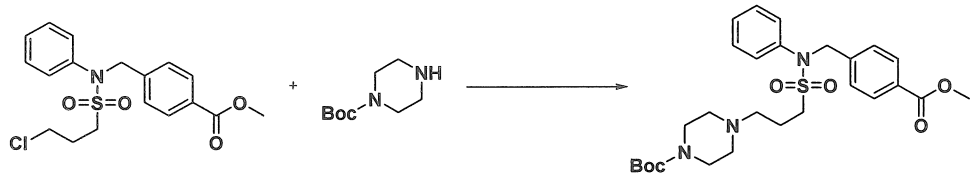


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit (0,092 g, 0,221 mmol), trietylamin (0,154 ml, 1,104 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,082 ml, 0,663 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,071 g, 67,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,01 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,36 ~ 7,25 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,80 ~ 3,79 (m, 2 H), 3,33 ~ 3,26 (m, 4H), 2,80 ~ 2,79 (m, 2 H), 2,42 ~ 2,35 (m, 2 H), 2,10 ~ 2,05 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 447,1 (M^++1).

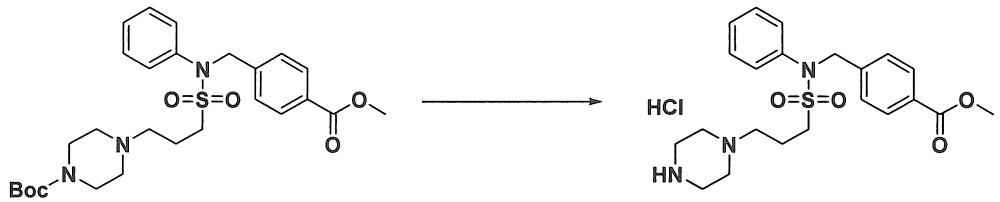
Ví dụ 180: Hợp chất 11648, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(3-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)propyl)piperazin-1-cacboxylat



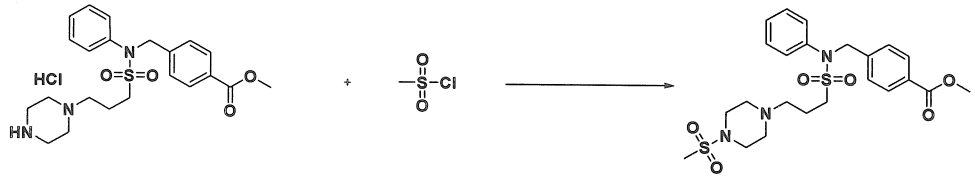
Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,978 g, 2,561 mmol), tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,954 g, 5,122 mmol) và kali cacbonat (0,531 g, 3,842 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl 4-(3-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)propyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,190 g, 87,4%).

Bước 2: metyl 4-(((N-phenyl-3-(piperazin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



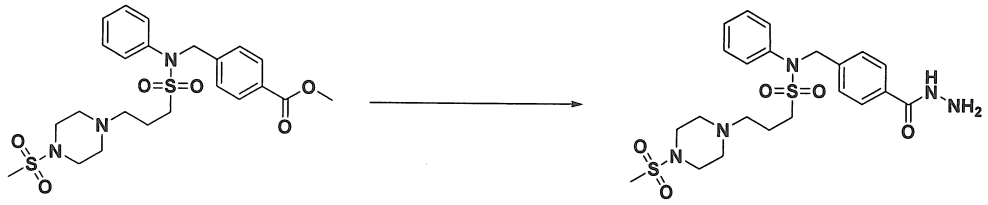
Dung dịch của tert-butyl 4-(3-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)propyl)piperazin-1-cacboxylat (1,190 g, 2,238 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 2,798 ml, 11,191 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dietylete (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được metyl 4-(((N-phenyl-3-(piperazin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,932 g, 89,0%).

Bước 3: metyl 4-(((3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



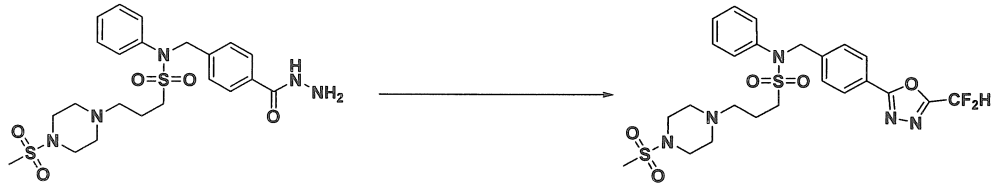
Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-3-(piperazin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,300 g, 0,641 mmol), metansunfonyl clorua (0,074 ml, 0,962 mmol) và trietylamin (0,268 ml, 1,923 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 metyl 4-(((3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,131 g, 40,2%).

Bước 4: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,131 g, 0,257 mmol) và hydrazin hydrat (0,129 g, 2,57 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (20 ml) và nước (10 ml), và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,056 g, 42,7%).

Bước 5: Hợp chất 11648

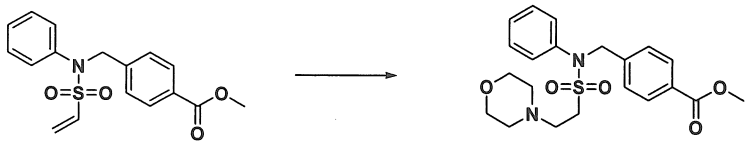


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,056 g, 0,110 mmol), trietylamin (0,077 ml, 0,549 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,041 ml, 0,330 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(4-(metylsunfonyl)piperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,059 g, 93,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,02 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,35 ~ 7,27 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,59 (brs, 4H), 3,26 (t, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 3,22 ~ 3,12 (m, 6H), 2,87 (s, 3 H), 2,37 ~ 2,30 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 570,3 (M^++1).

Ví dụ 181: Hợp chất 11655, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-morpholino-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((2-morpholino-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,905 mmol), morpholin (0,078 ml, 0,905 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,312 ml, 1,811 mmol) trong diclorometan (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

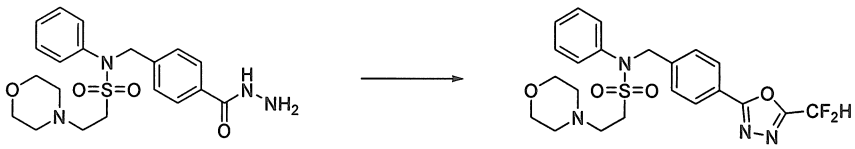
bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((2-morpholino-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,250 g, 66,0%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-morpholino-N-phenyletansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((2-morpholino-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,597 mmol) và hydrazin (0,375 ml, 11,947 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 80°C trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được kế tinh ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng nước (10 ml). Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-morpholino-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,180 g, 72,0%).

Bước 3: Hợp chất 11655



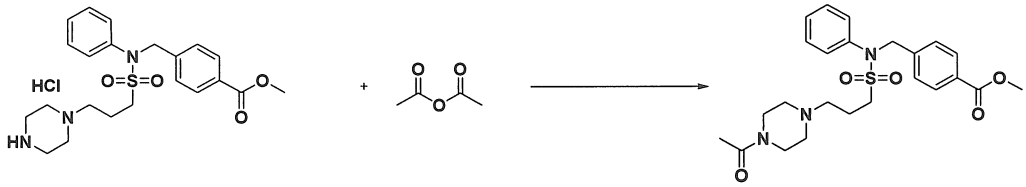
Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-morpholino-N-phenyletansulfonamit (0,180 g, 0,430 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,160 ml, 1,290 mmol) và trietylamin (0,300 ml, 2,150 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-morpholino-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,179 g, 87,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99(d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,54 – 7,52 (m, 2 H), 7,45 – 7,33 (m, 4 H), 7,26 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 6,21 (t, 1 H, J = 53,5 Hz), 5,04 (s, 2 H), 3,64 – 3,61 (m, 4 H), 3,53 – 3,49 (m, 2 H), 2,89 – 2,85 (m, 2 H), 2,60 – 2,56 (m, 4 H); LRMS (ES) m/z 479,0 (M^++1).

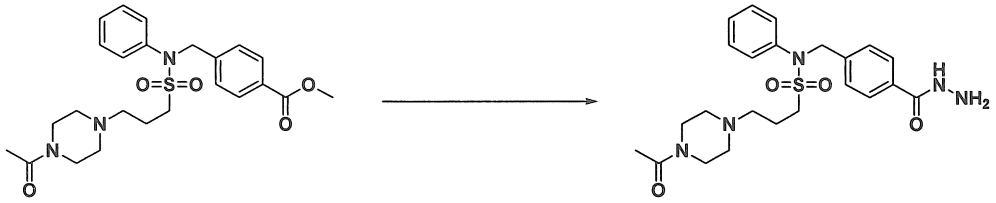
Ví dụ 182: Hợp chất 11656, 3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



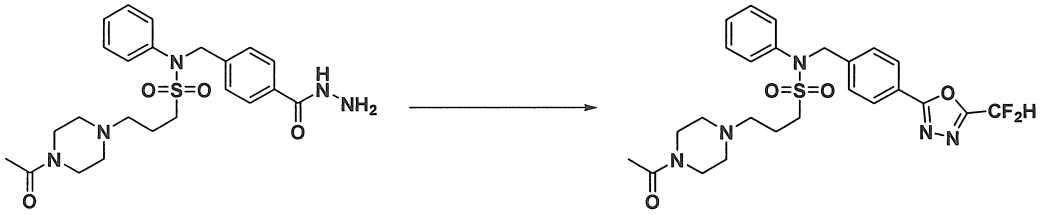
Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-3-(piperazin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,300 g, 0,641 mmol), anhydrit axetic (0,091 ml, 0,962 mmol) và trietylamin (0,268 ml, 1,923 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 metyl 4-(((3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,201 g, 66,2%).

Bước 2: 3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch metyl 4-(((3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,118 g, 0,232 mmol) và hydrazin hydrat (0,116 g, 2,315 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được pha loãng trong dung dịch N-natri bicacbonat (20 ml) và nước (10 ml), và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 71,1%).

Bước 3: Hợp chất 11656

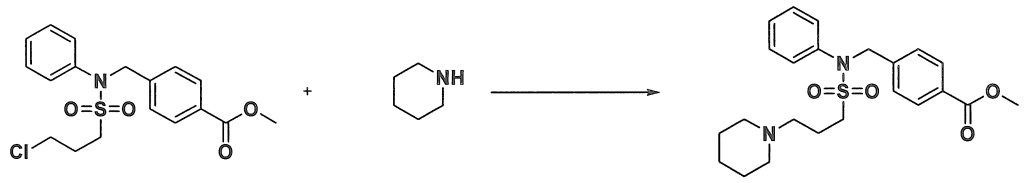


Dung dịch của 3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,118 g, 0,249 mmol), trietylamin (0,174 ml, 1,246 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,093 ml, 0,747 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 3-(4-axetylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,020 g, 15,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,04 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,38 ~ 7,28 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, *J* = 51,8 Hz), 5,00 (s, 2 H), 3,73 ~ 7,64 (m, 4H), 3,29 (m, 2 H), 2,81 ~ 2,60 (m, 6H), 2,28 ~ 2,24 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 534,2 (M^++1).

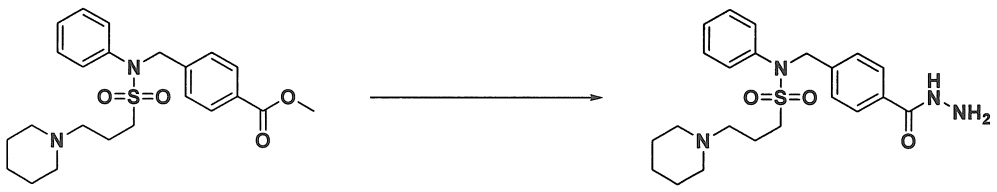
Ví dụ 183: Hợp chất 11657, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat



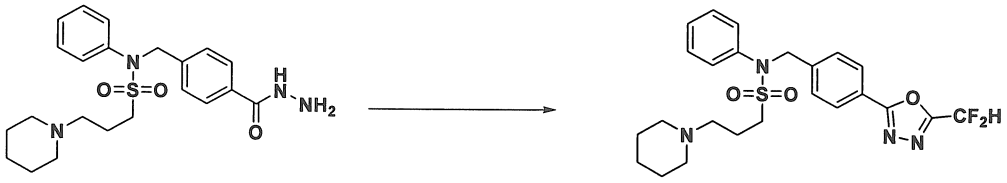
Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,309 mmol), piperidin (0,259 ml, 2,619 mmol) và kali cacbonat (0,271 g, 1,964 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,127 g, 22,5%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,127 g, 0,295 mmol) và hydrazin hydrat (0,148 g, 2,950 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (20 ml) và nước (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,123 g, 96,8%).

Bước 3: Hợp chất 11657

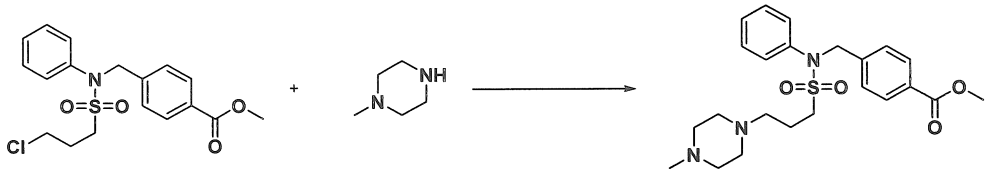


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-sulfonamit (0,123 g, 0,286 mmol), trietylamin (0,198 ml, 1,43 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,107 ml, 0,858 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng(0,081 g, 58,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,36 ~ 7,26 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,99 (s, 2 H), 3,24 ~ 3,17 (m, 2 H), 2,64 ~ 2,59 (m, 6H), 2,21 ~ 2,15 (m, 2 H), 1,70 ~ 1,69 (m, 4H), 1,51 ~ 1,36 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 491,3 (M^++1).

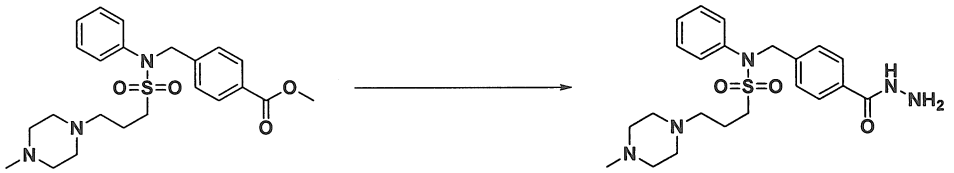
Ví dụ 184: Hợp chất 11658, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,309 mmol), 1-metylpiperazin (0,291 ml, 2,619 mmol) và kali cacbonat (0,271 g, 1,964 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,464 g, 79,6%).

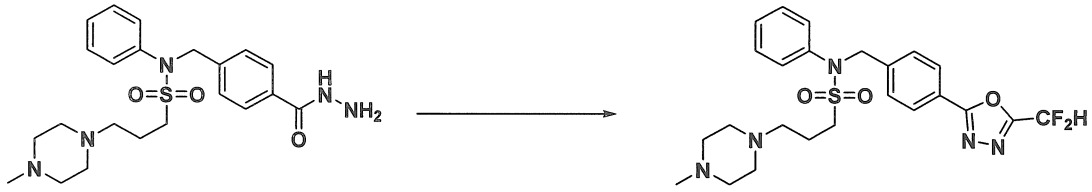
Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,449 mmol) và hydrazin hydrat (0,225 g, 4,489 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (20 ml) và nước (10 ml) và

được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,116 g, 58,0%).

Bước 3: Hợp chất 11658

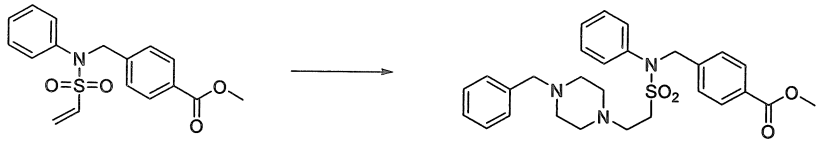


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,116 g, 0,260 mmol), trietylamin (0,181 ml, 1,302 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,097 ml, 0,781 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(4-metylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,068 g, 51,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,37 ~ 7,27 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,20 ~ 3,13 (m, 2 H), 2,61 ~ 2,54 (m, 8H), 2,54 ~ 2,49 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,09 ~ 2,03 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 506,4 (M^++1).

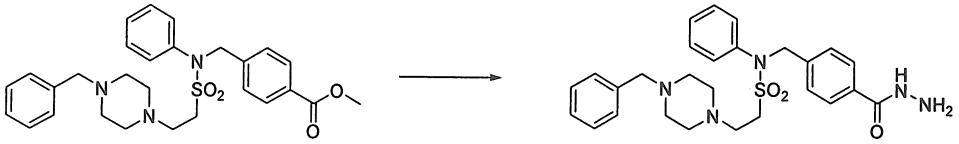
Ví dụ 185: Hợp chất 11663, 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



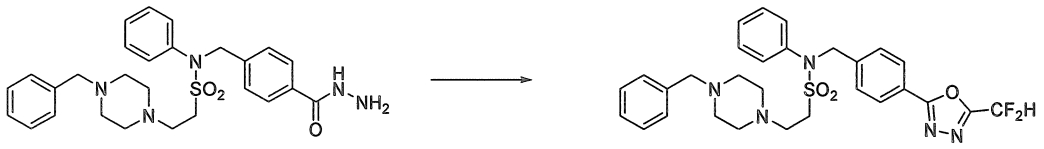
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,509 mmol), 1-benzylpiperazin (0,258 ml, 1,509 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,520 ml, 3,018 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 metyl 4-((2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,430 g, 56,1%).

Bước 2: 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,394 mmol) và hydrazin (0,247 ml, 7,880 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 80°C trong 6 giờ, được làm mát về 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 kết tinh ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng nước (20 ml). Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,160 g, 80,0%).

Bước 3: hợp chất 11663

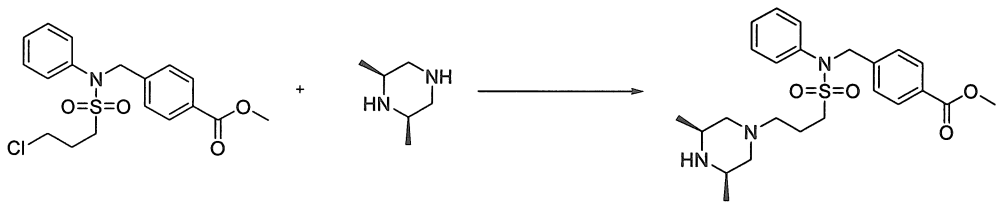


Hỗn hợp của 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit (0,160 g, 0,315 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,118 ml, 0,946 mmol) và trietylamin (0,220 ml, 1,576 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 33,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,98 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,41 – 7,24 (m, 11 H), 5,03 (s, 2 H), 3,91 – 3,88 (m, 2 H), 3,49 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,88 – 2,65 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 568,1 (M^++1).

Ví dụ 186: Hợp chất 11665, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-sulfonamit

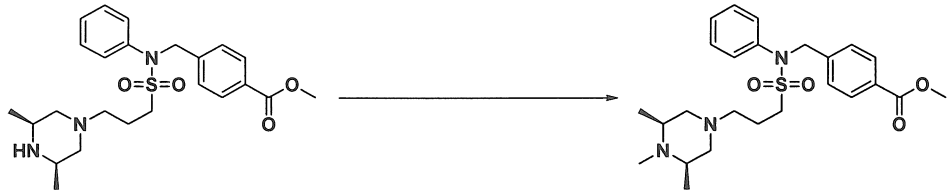
Bước 1: metyl 4-(((3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,309 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin (0,299 g, 2,619 mmol) và kali cacbonat (0,271 g, 1,964 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về

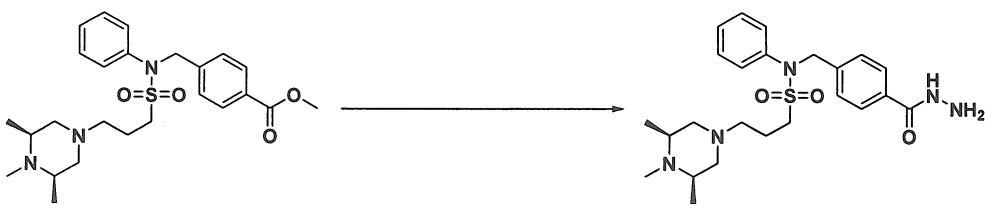
nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,515 g, 85,6%).

Bước 2: metyl 4-(((N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat



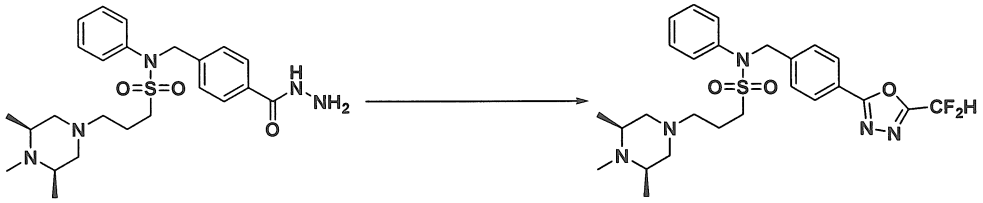
Dung dịch của metyl 4-(((3-((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,435 mmol), paraformandehit (0,131 g, 4,352 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,461 g, 2,176 mmol) trong axetonitril (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được 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; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,063 g, 30,3%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,063 g, 0,133 mmol) và hydrazin hydrat (0,067 g, 1,330 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (20 ml) và nước (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 64,4%).

Bước 4: Hợp chất 11665

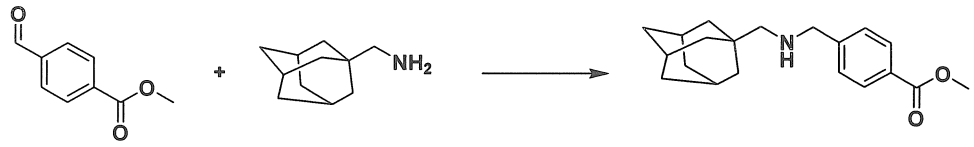


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-sulfonamit (0,041 g, 0,086 mmol), trietylamin (0,060 ml, 0,429 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,032 ml, 0,257 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-3-((3R,5S)-3,4,5-trimetylpiperazin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng dầu không màu (0,031 g, 67,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8,04 (dt, 2H, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,37 ~ 7,26 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,19 ~ 3,15 (m, 2 H), 2,72 (d, 2H, J = 10,6 Hz), 2,42 (t, 2 H, J = 6,8 Hz), 2,35 (brs, 4H), 2,09 ~ 2,01 (m, 4H), 1,16 (d, 6H, J = 5,1 Hz); **LRMS** (ES) m/z 534,1 (M^++1).

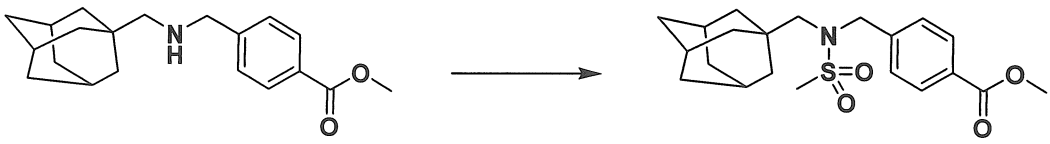
Ví dụ 187: Hợp chất 11668, N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((((adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-formylbenzoat (0,500 g, 3,046 mmol) và (adamantan-1-yl)metanamin (0,654 ml, 3,960 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (1,291 g, 6,092 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 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 metyl 4-((((adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,860 g, 90,1%).

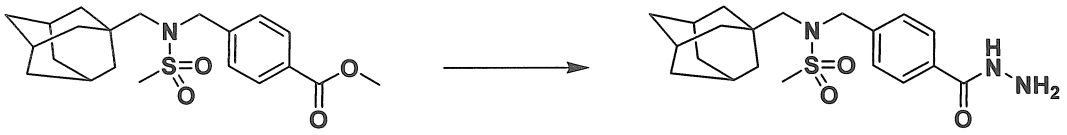
Bước 2: metyl 4-((N-((adamantan-1-yl)metyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((((adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)benzoat (0,860 g, 2,744 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,276 ml, 3,567 mmol) và trietylamin (0,574 ml, 4,116 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 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được metyl 4-((N-

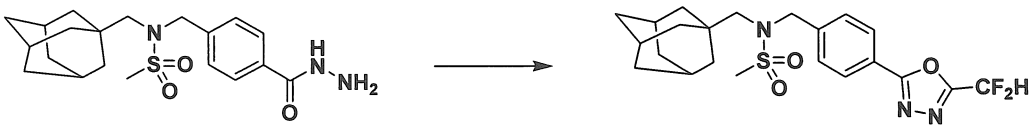
((adamantan-1-yl)metyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu be (0,956 g, 89,0%).

Bước 3: N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-((adamantan-1-yl)metyl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,956 g, 2,442 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (2,373 ml, 48,834 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về 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 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 với etyl axetat (10 ml) và hexan (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,935 g, 97,8%).

Bước 4: Hợp chất 11668



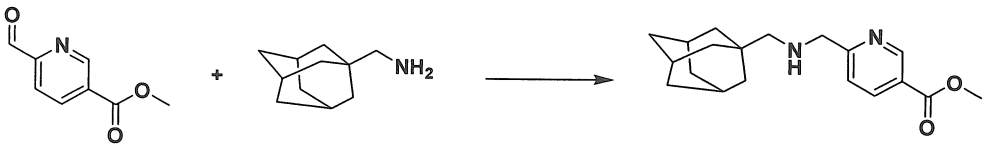
Hỗn hợp của N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,300 g, 0,766 mmol) và trietylamin (0,427 ml, 3,065 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,286 ml, 2,299 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 20-50%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,262 g, 75,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,68 (s, 0,25H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,55 (s, 0,5 H), 7,42 (s, 0,25 H), 4,51 (s, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,93 (s, 2 H), 1,86 (s, 3 H), 1,64 - 1,56 (m, 3 H), 1,53 - 1,47 (m, 3 H), 1,47 - 1,41 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 452,1 (M^++1).

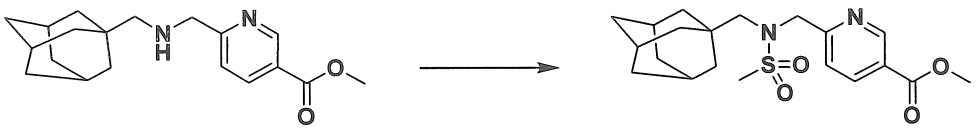
Ví dụ 188: Hợp chất 11669, N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

Bước 1: metyl 6-((((adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)nicotinat



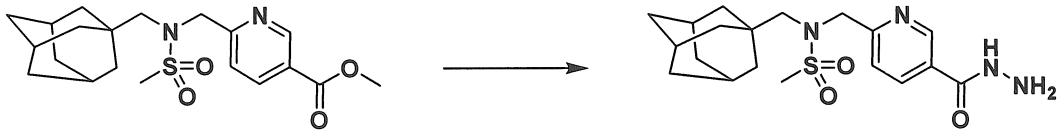
Hỗn hợp của metyl 6-formylnicotinat (0,320 g, 1,938 mmol) và (adamantan-1-yl)metanamin (0,416 ml, 2,519 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,821 g, 3,875 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão 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 metyl 6-((((adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,530 g, 87,0%).

Bước 2: metyl 6-((N-((adamantan-1-yl)metyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat



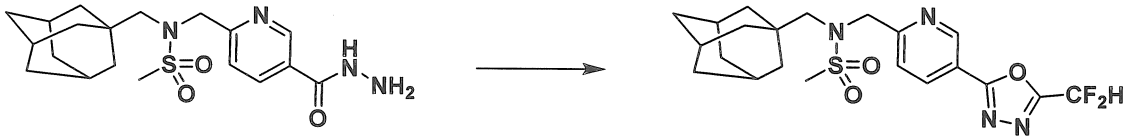
Dung dịch của metyl 6-((((adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)nicotinat (0,530 g, 1,686 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,170 ml, 2,191 mmol) và trietylamin (0,352 ml, 2,528 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 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 40 g; etyl axetat/hexan = 30-70%) để thu được metyl 6-((N-((adamantan-1-yl)metyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,510 g, 77,1%).

Bước 3: N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit



A dung dịch metyl 6-((N-((adamantan-1-yl)metyl)metylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,510 g, 1,299 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (1,263 ml, 25,987 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về 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 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 với etyl axetat (10 ml) và hexan (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,365 g, 71,6%).

Bước 4: Hợp chất 11669

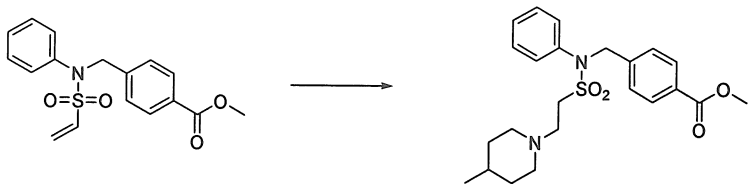


Hỗn hợp của N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit (0,300 g, 0,764 mmol) và trietylamin (0,426 ml, 3,057 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,285 ml, 2,293 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 30-60%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((adamantan-1-yl)metyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,241 g, 69,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,50 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,83 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,58 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 4,61 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,96 (s, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,66 - 1,58 (m, 3 H), 1,57 - 1,51 (m, 3 H), 1,50 - 1,45 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 453,3 (M^++1).

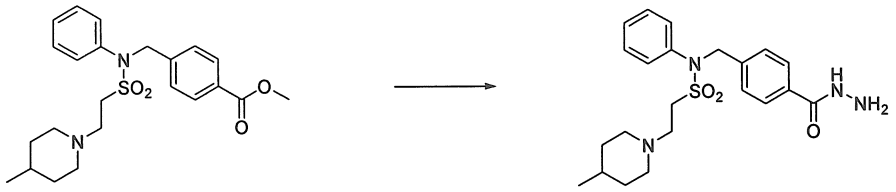
Ví dụ 189: Hợp chất 11675, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



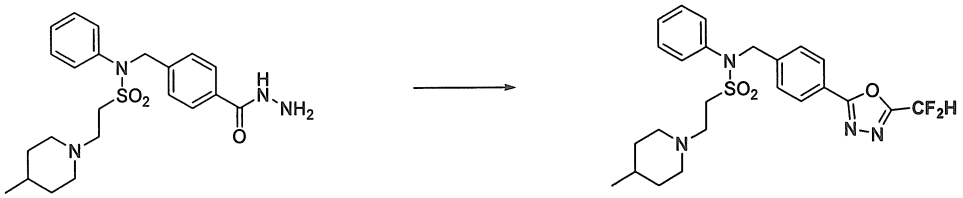
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,604 mmol), 4-metylpiperidin (0,060 g, 0,604 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 5-10%) để thu được metyl 4-((2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 88,5%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,230 g, 0,534 mmol) và hydrazin (0,335 ml, 10,684 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,160 g, 69,6%).

Bước 3: hợp chất 11675

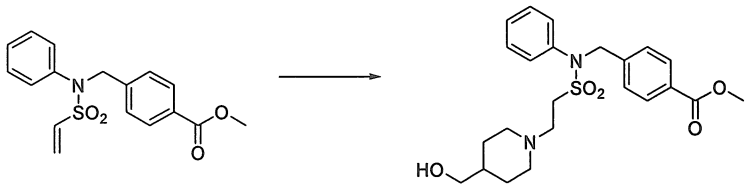


Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit (0,160 g, 0,372 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,139 ml, 1,115 mmol) và trietylamin (0,259 ml, 1,858 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-metylpiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 32,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,33 – 7,27 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,9 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,84 – 3,75 (m, 2 H), 3,58 – 3,48 (m, 2 H), 3,40 – 3,36 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 1,86 – 1,84 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,27 (t, 1 H, J = 1,3 Hz), 1,03 – 1,02 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 491,8 (M++1).

Ví dụ 190: Hợp chất 11676, (1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-Phenylsulfamoyl)etyl)piperidin-4-yl)metyl 2,2-difloaxetat

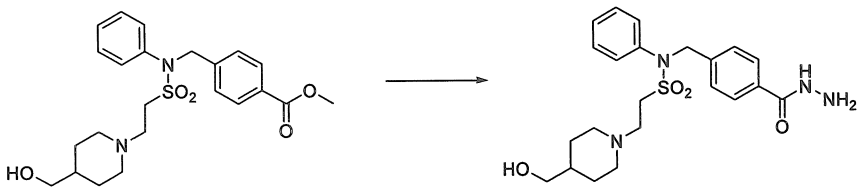
Bước 1: metyl 4-((2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,604 mmol), piperidin-4-ylmetanol (0,070 g, 0,604 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (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 diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

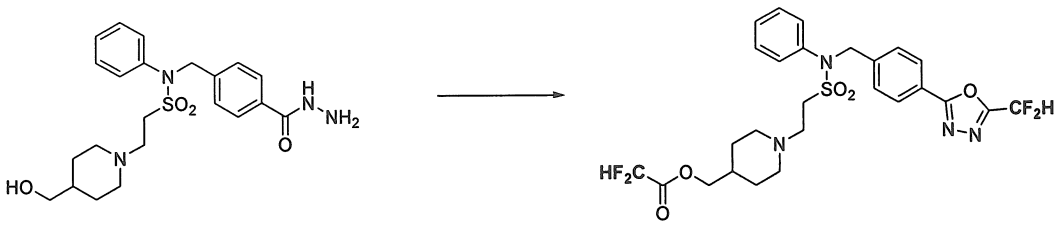
natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 5-10%) để thu được metyl 4-((2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,180 g, 66,8%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,180 g, 0,403 mmol) và hydrazin (0,253 ml, 8,062 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 55,6%).

Bước 3: hợp chất 11676



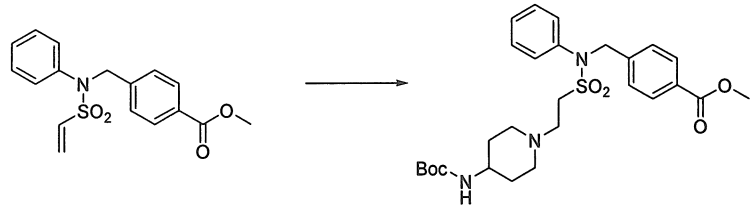
Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit (0,100 g, 0,224 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,084 ml, 0,672 mmol) và trietylamin (0,156 ml, 1,120 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được (1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperidin-4-yl)metyl 2,2-difloaxetat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,050 g, 38,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,37 – 7,28 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,96 (t, 1 H, J = 53,1 Hz), 4,97 (d, 2 H), 4,22 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,84 – 3,81 (m, 2 H), 3,69 – 3,65 (m, 2 H), 3,44 – 3,40 (m, 2 H), 2,77 (m, 2 H), 2,02 – 1,78 (m, 5H); LRMS (ES) m/z 585,9 (M^++1).

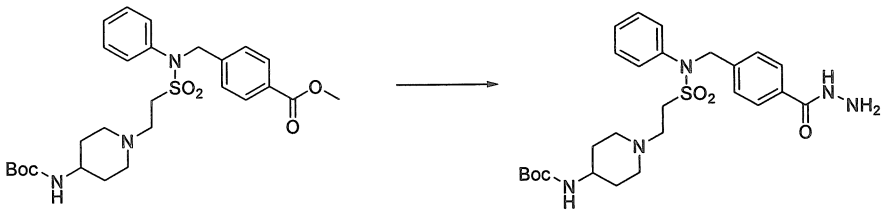
Ví dụ 191: Hợp chất 11677, tert-butyl 2,2-difloaxetyl(1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperidin-4-yl)cacbamat

Bước 1: metyl 4-((2-(4-(tert-butoxycacbonylamino)piperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



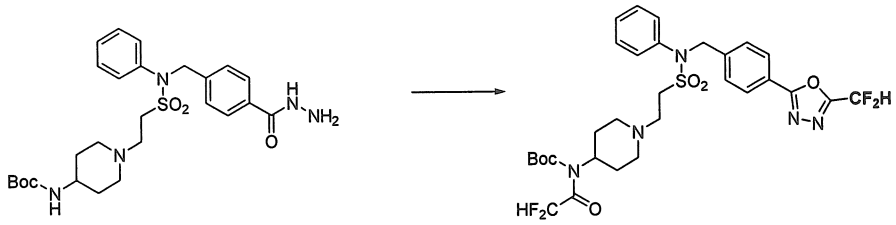
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,604 mmol), tert-butyl piperidin-4-ylcacbamat (0,121 g, 0,604 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 5-10%) để thu được metyl 4-((2-(4-(tert-butoxycacbonylamino)piperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,220 g, 68,6%).

Bước 2: tert-butyl 1-(2-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperidin-4-ylcacbamat



Hỗn hợp của metyl 4-((2-(4-(tert-butoxycacbonylamino)piperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,220 g, 0,414 mmol) và hydrazin (0,260 ml, 8,276 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được tert-butyl 1-(2-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperidin-4-ylcacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 54,5%).

Bước 3: hợp chất 11677



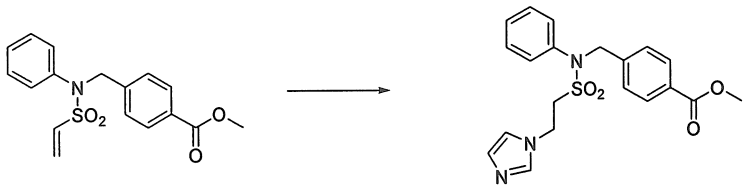
Hỗn hợp của give tert-butyl 1-(2-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperidin-4-ylcacbamat (0,120 g, 0,226 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,084 ml, 0,677 mmol) và trietylamin (0,157 ml, 1,129 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được tert-butyl 2,2-difloaxetyl(1-(2-(N-(4-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)etyl)piperidin-4-yl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,050 g, 33,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,33 – 7,28 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,87 (t, 1 H, J = 54,6 Hz), 4,95 (d, 2 H), 4,60 (m, 1 H), 3,79 – 3,70 (m, 4 H), 3,47 – 3,44 (m, 2 H), 2,95 – 2,84 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H), 1,58 – 1,44 (m, 9 H); LRMS (ES) m/z 670,4 (M^++1).

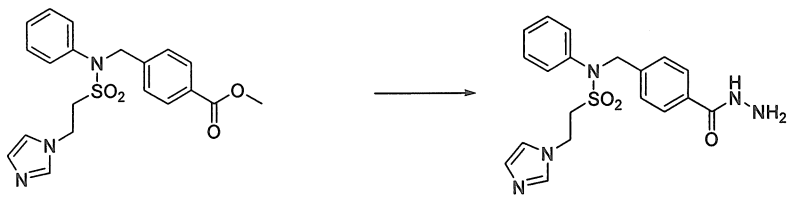
Ví dụ 192: Hợp chất 11678, 2-(5-(2,2-difloaxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-((2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



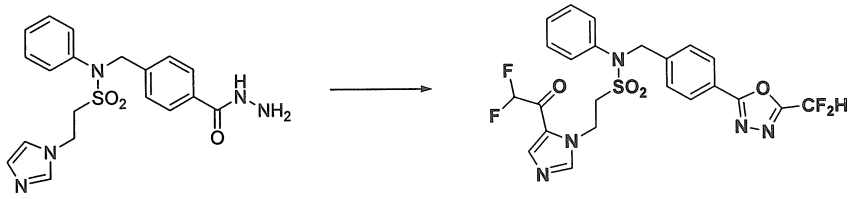
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,604 mmol), 1H-imidazole (0,041 g, 0,604 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 5-10%) để thu được metyl 4-((2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,210 g, 87,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,210 g, 0,526 mmol) và hydrazin (0,330 ml, 10,514 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 61,9%).

Bước 3: hợp chất 11678

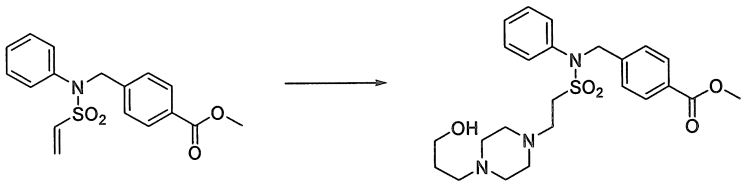


Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletansulfonamit (0,130 g, 0,325 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,121 ml, 0,976 mmol) và trietylamin (0,227 ml, 1,627 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được 2-(5-(2,2-difloaxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 22,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,99 (d,2 H),7,97 (s, 1 H),7,53 –7,52 (m, 3 H),7,43 – 7,29 (m, 5 H),7,09(t, 1 H, J = 51,7 Hz), 6,25 (t, 1 H, J = 54,6 Hz), 5,03 (s, 1 H), 4,88 – 4,84 (m, 2 H), 3,85 – 3,82 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 583,3 (M^++1).

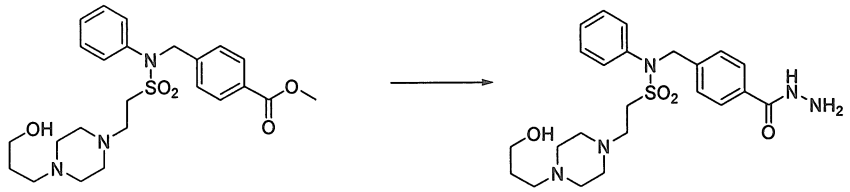
Ví dụ 193: Hợp chất 11679, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-((2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



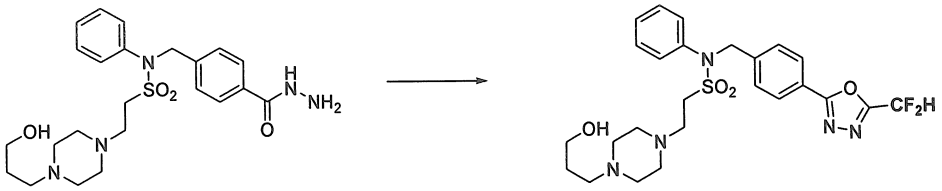
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,604 mmol), 3-(piperazin-1-yl)propan-1-ol (0,087 g, 0,604 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 5-10%) để thu được metyl 4-((2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 80,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,230 g, 0,484 mmol) và hydrazin (0,304 ml, 9,672 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,140 g, 60,9%).

Bước 3: hợp chất 11679

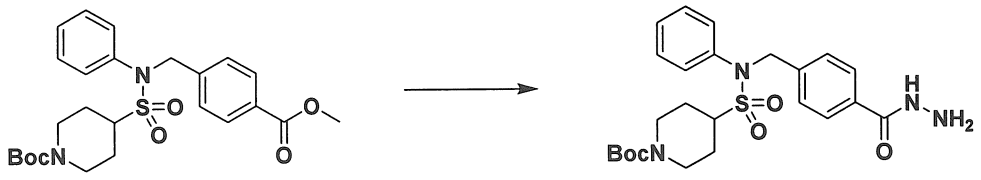


Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit (0,140 g, 0,294 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,110 ml, 0,883 mmol) và trietylamin (0,205 ml, 1,472 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 50,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,03 – 7,98 (m, 2 H), 7,55 – 7,53 (m, 2 H), 7,44 – 7,24 (m, 5 H),5,86(t, 1 H, J = 55,2 Hz), 5,04 (s, 2 H), 3,51 – 3,39 (m, 6H), 3,38 – 3,20 (m, 4 H), 2,94 – 2,91 (m, 4 H), 2,68 (m, 2 H), 1,99 – 1,78 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 534,9 (M^++1).

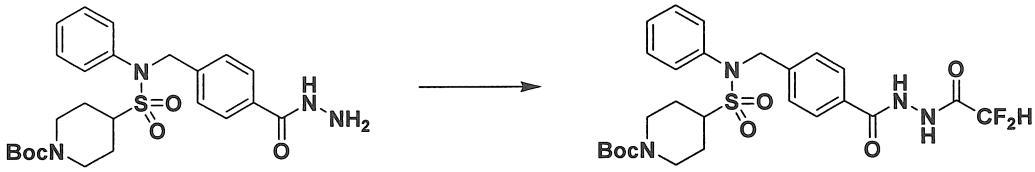
Ví dụ 194: Hợp chất 11680, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



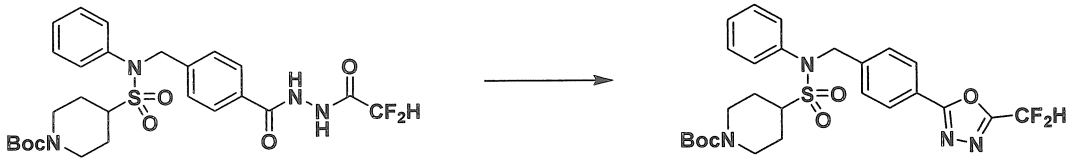
Tert-butyl 4-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,830 g, 1,699 mmol) và hydrazin monohydrat (2,477 ml, 50,962 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng, được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 90 phút, được làm mát về nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và hexan (40 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,720 g, 86,7%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



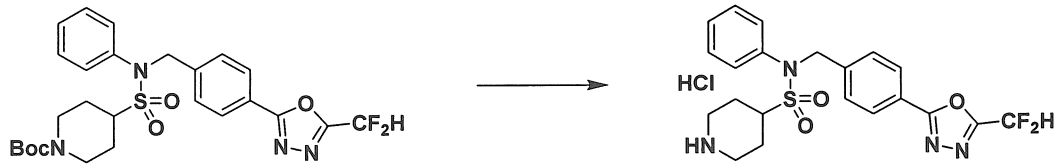
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,720 g, 1,474 mmol) và trietylamin (1,027 ml, 7,368 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,550 ml, 4,421 mmol), được khuấy ở 70°C trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 30-60%) để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,610 g, 73,1%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



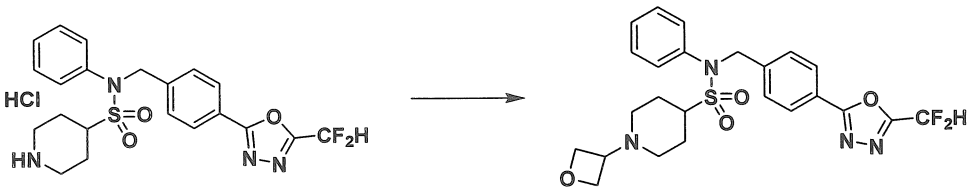
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,610 g, 1,077 mmol) và trietylamin (0,450 ml, 3,230 mmol) trong diclorometan (30 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,208 ml, 2,691 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,360 g, 61,0%).

Bước 4: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,360 g, 0,656 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, 4,922 ml, 19,686 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và hexan (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 91,1%).

Bước 5: Hợp chất 11680

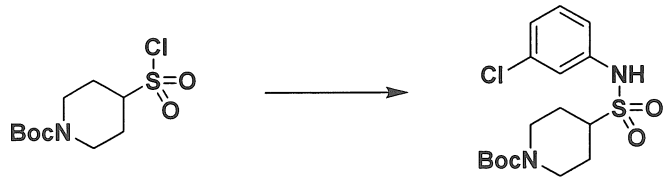


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,100 g, 0,206 mmol), oxetan-3-on (0,074 g, 1,031 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,072 ml, 0,412 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,087 g, 0,412 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,062 g, 59,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,65 (s, 0,25 H), 7,55 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,47 - 7,39 (m, 2,25 H), 7,33 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,23 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 5,08 (s, 2 H), 4,53 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 4,42 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,44 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 2,79 (d, 2 H, J = 10,9 Hz), 2,08 (d, 2 H, J = 12,3 Hz), 1,84 (t, 2 H, J = 11,5 Hz), 1,80 - 1,66 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 505,3 (M^++1).

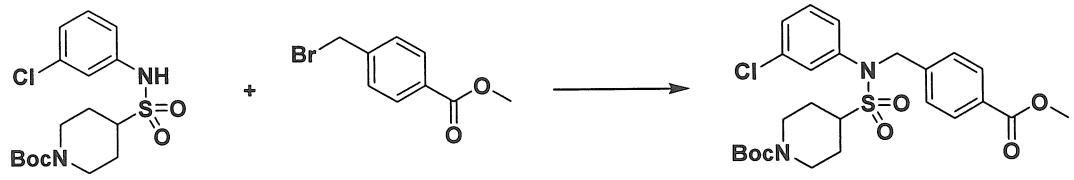
Ví dụ 195: Hợp chất 11681, N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



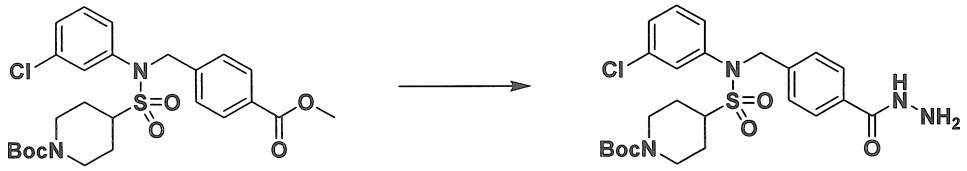
Dung dịch của tert-butyl 4-(clorosunfonyl)piperidin-1-cacboxylat (3,000 g, 10,572 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 3-cloroanilin (1,618 g, 12,686 mmol) và trietylamin (2,210 ml, 15,858 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn 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 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (10 ml) và hexan (100 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,860 g, 21,7%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



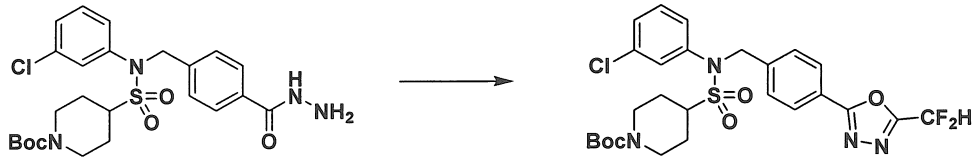
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,400 g, 1,067 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,318 g, 1,387 mmol), kali cacbonat (0,295 g, 2,134 mmol) và kali iodua (0,354 g, 2,134 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu be (0,430 g, 77,0%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



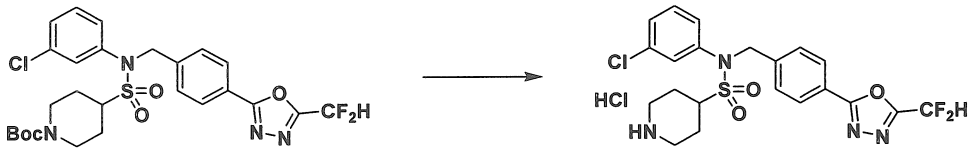
A dung dịch tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,430 g, 0,822 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (1,199 ml, 24,664 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về 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 với nước (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,369 g, 85,8%).

Bước 4: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



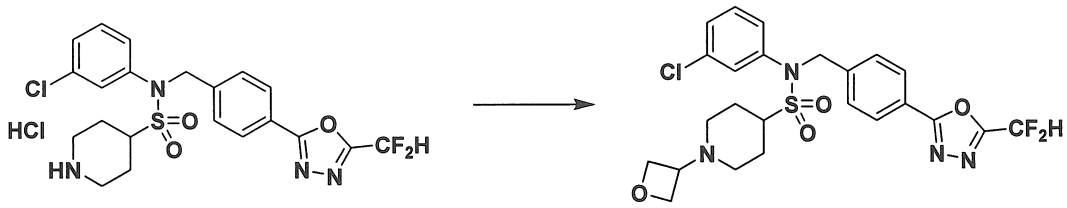
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,369 g, 0,705 mmol) và trietylamin (0,393 ml, 2,822 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,263 ml, 2,116 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,352 g, 85,6%).

Bước 5: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,352 g, 0,604 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 3,019 ml, 12,074 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 92,5%).

Bước 6: Hợp chất 11681



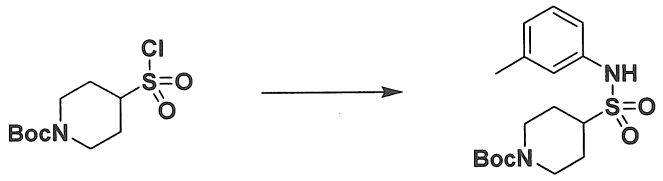
Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,100 g, 0,193 mmol), oxetan-3-on (0,069 g, 0,963 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,067 ml, 0,385 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,082 g, 0,385 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy

khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,068 g, 65,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,59 - 7,53 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,53 - 7,48 (m, 2,5 H), 7,44 (ddd, 1 H, J = 7,9, 2,1, 1,1 Hz), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (ddd, 1 H, J = 8,1, 2,1, 1,2 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,53 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 4,42 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,40 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 2,80 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,12 - 2,00 (m, 2 H), 1,86 (t, 2 H, J = 11,4 Hz), 1,79 - 1,65 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 539,2 (M^++1).

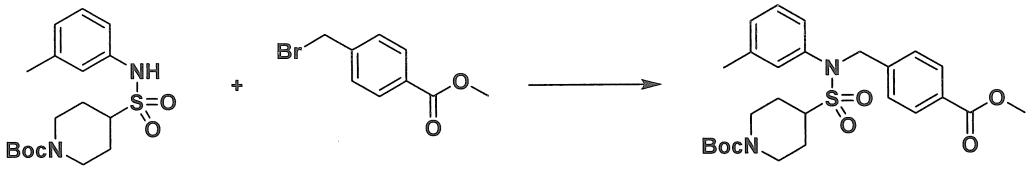
Ví dụ 196: Hợp chất 11682, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 4-(N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



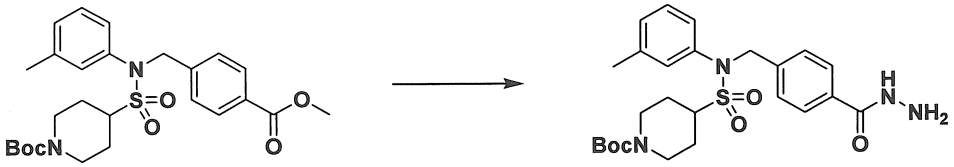
Dung dịch của tert-butyl 4-(clorosunfonyl)piperidin-1-cacboxylat (3,000 g, 10,572 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với m-toluidin hydroclorua (1,822 g, 12,686 mmol) và trietylamin (3,684 ml, 26,430 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung 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 40 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (10 ml) và hexan (100 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,880 g, 50,2%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



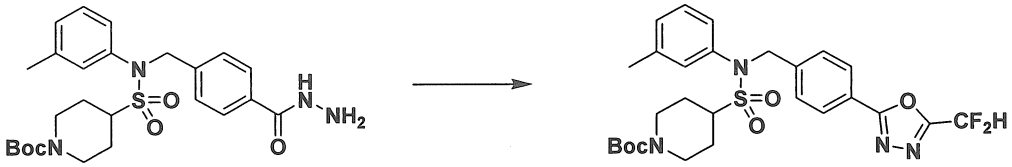
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,880 g, 2,483 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,739 g, 3,227 mmol), kali cacbonat (0,686 g, 4,965 mmol) và kali iodua (0,824 g, 4,965 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, nước 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu be (0,930 g, 74,5%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,930 g, 1,850 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml)/etanol (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (2,698 ml, 55,508 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về 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 với nước (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,866 g, 93,1%).

Bước 4: tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



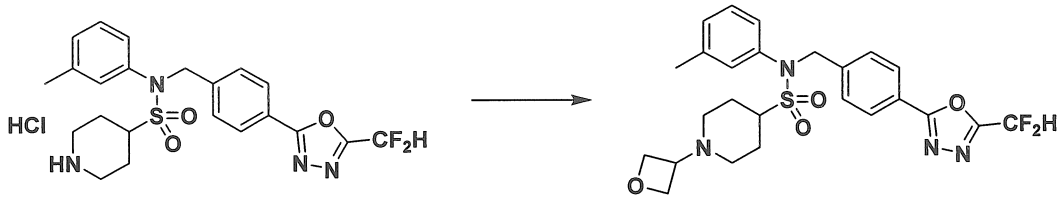
Hỗn hợp phản ứng của tert-butyl 4-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,866 g, 1,723 mmol) và trietylamin (0,961 ml, 6,892 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,643 ml, 5,169 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,823 g, 84,9%),

Bước 5: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua



Huyền dịch của tert-butyl 4-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,823 g, 1,463 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, 5,485 ml, 21,942 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,723 g, 99,1%).

Bước 6: Hợp chất 11682

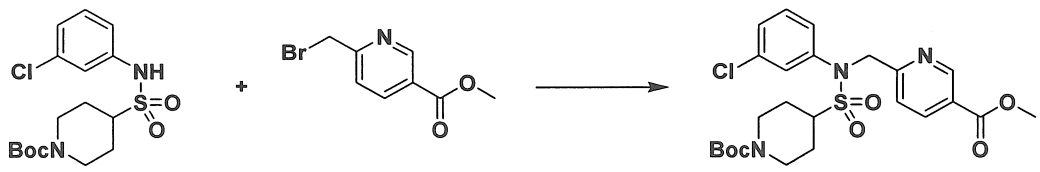


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,100 g, 0,200 mmol), oxetan-3-on (0,072 g, 1,002 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,070 ml, 0,401 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,085 g, 0,401 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,072 g, 69,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,56 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,27 - 7,17 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 5,06 (s, 2 H), 4,53 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 4,42 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,40 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 2,80 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,25 (s, 3 H), 2,14 - 2,02 (m, 2 H), 1,81 (t, 2 H, J = 11,5 Hz), 1,79 - 1,69 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 519,3 (M^++1).

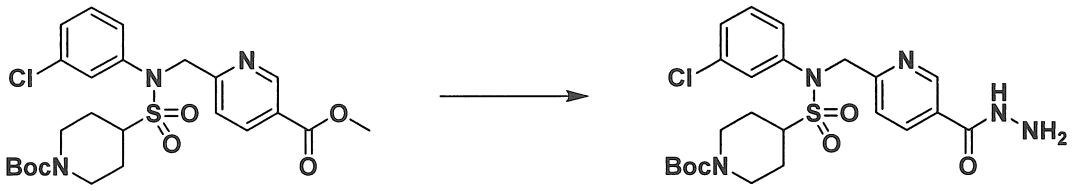
Ví dụ 197: Hợp chất 11683, N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(3-clorophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



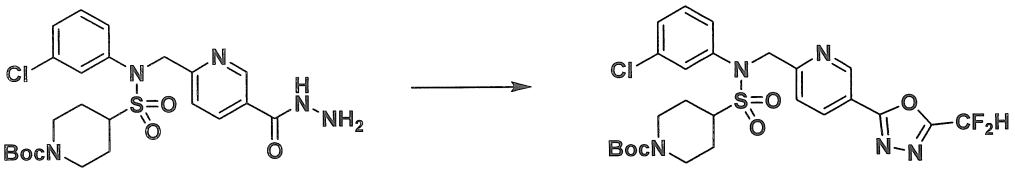
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,460 g, 1,227 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,367 g, 1,595 mmol), kali cacbonat (0,339 g, 2,454 mmol) và kali iodua (0,407 g, 2,454 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp 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 = 30-60%) để thu được metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(3-clorophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,436 g, 67,8%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



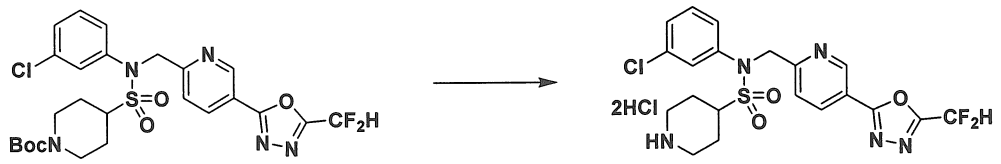
Dung dịch của metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(3-clorophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,436 g, 0,832 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (1,213 ml, 24,960 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về 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 với nước (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,275 g, 63,1%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



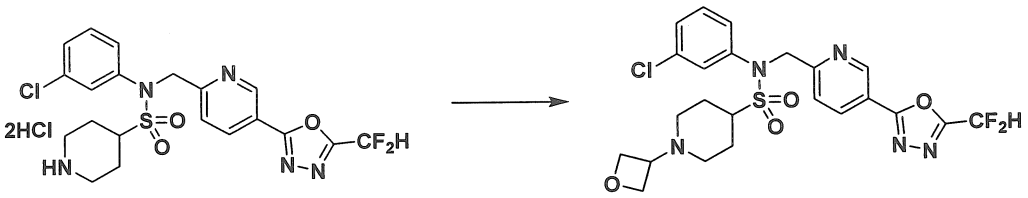
Hỗn hợp phản ứng của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,275 g, 0,525 mmol) và trietylamin (0,293 ml, 2,099 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,196 ml, 1,574 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 75,0%).

<u>Bước 4: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua</u>



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,230 g, 0,394 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,969 ml, 7,876 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,206 g, 93,9%).

Bước 5: Hợp chất 11683

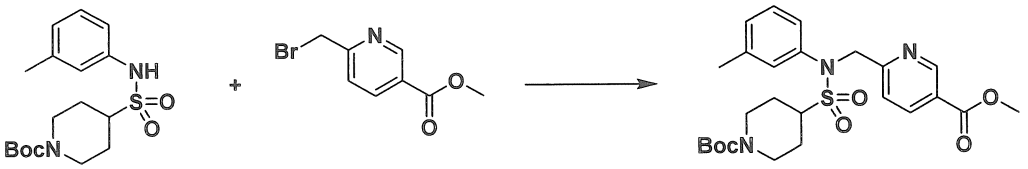


Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,100 g, 0,180 mmol), oxetan-3-on (0,065 g, 0,898 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,539 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,076 g, 0,359 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,076 g, 78,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,41 (m, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 1,25 H), 7,64 (t, 1 H, J = 2,1 Hz), 7,56 (s, 0,5 H), 7,51 (m, 1 H), 7,43 (s, 0,25 H), 7,37 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,31 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 4,42 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,47 - 3,38 (m, 2 H), 2,80 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,11 (d, 2 H, J = 12,5 Hz), 1,85 (t, 2 H, J = 11,4 Hz), 1,77 - 1,64 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 540,2 (M^++1).

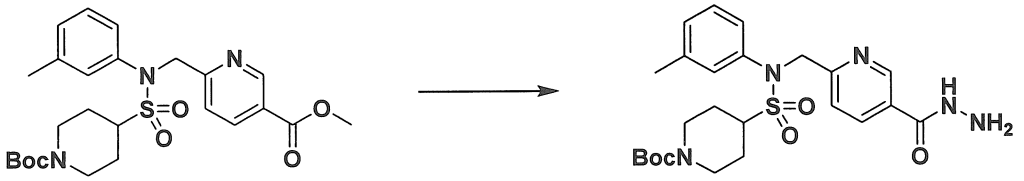
Ví dụ 198: Hợp chất 11684, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(m-tolyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



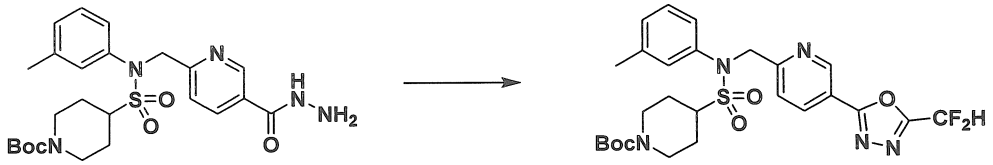
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,000 g, 2,821 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,844 g, 3,667 mmol), kali cacbonat (0,780 g, 5,642 mmol) và kali iodua (0,937 g, 5,642 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, 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 = 30-60%) để thu được metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(m-tolyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,230 g, 86,6%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



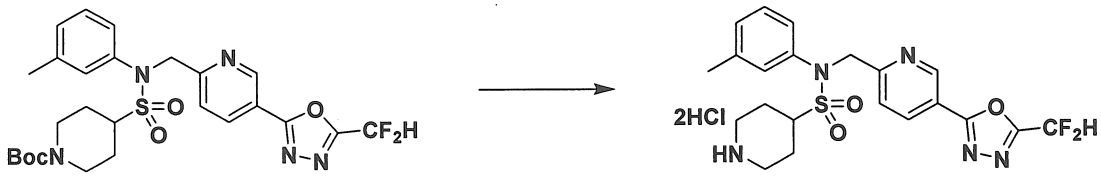
Dung dịch của metyl 6-(((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(m-tolyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (1,230 g, 2,442 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (3,561 ml, 73,271 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về 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 với nước (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,961 g, 78,1%).

Bước 3: tert-butyl 4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,961 g, 1,908 mmol) và trietylamin (1,064 ml, 7,633 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,712 ml, 5,725 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,910 g, 84,6%).

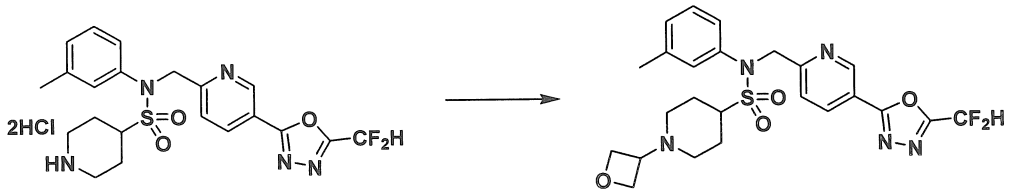
Bước 4: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sulfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,910 g, 1,615 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, 6,055 ml, 24,218 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để

thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,843 g, 97,3%).

Bước 5: Hợp chất 11684

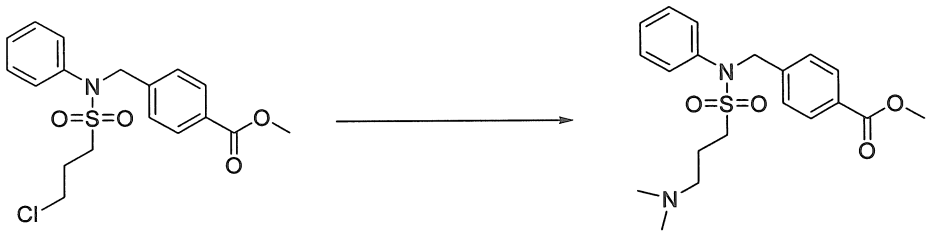


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,100 g, 0,186 mmol), oxetan-3-on (0,067 g, 0,932 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,097 ml, 0,559 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,079 g, 0,373 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng amoni clorua. 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 cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,049 g, 50,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (dd, 1 H, J = 2,1, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,15 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 4,42 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,40 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 2,79 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,26 (s, 3 H), 2,11 (d, 2 H, J = 12,2 Hz), 1,84 (t, 2 H, J = 11,4 Hz), 1,79 - 1,64 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 520,3 (M^++1).

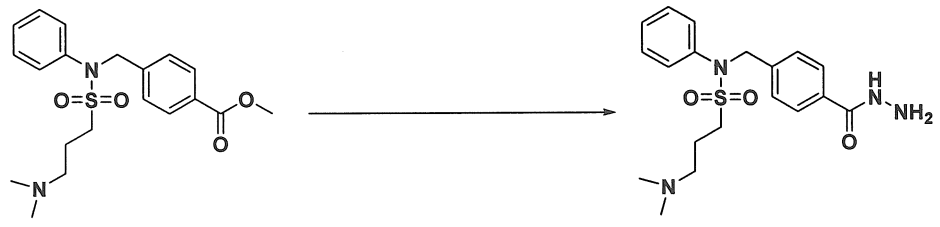
Ví dụ 199: Hợp chất 11685, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(dimetylamino)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((3-(azetidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,655 mmol), azetidin hydroclorua (0,122 g, 1,309 mmol) và kali cacbonat (0,136 g, 0,982 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 4-(((3-(azetidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,108 g, 42,3%).

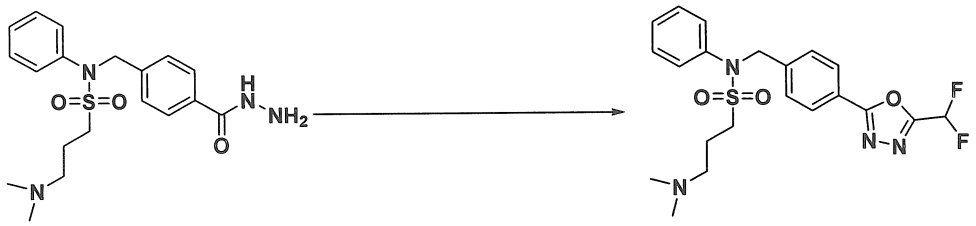
Bước 2: 3-(dimetylamino)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3-(dimetylamino)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,108 g, 0,277 mmol) và hydrazin monohydrat (0,134 ml, 2,766 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18

giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 3-(dimetylamino)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,099 g, 91,5%).

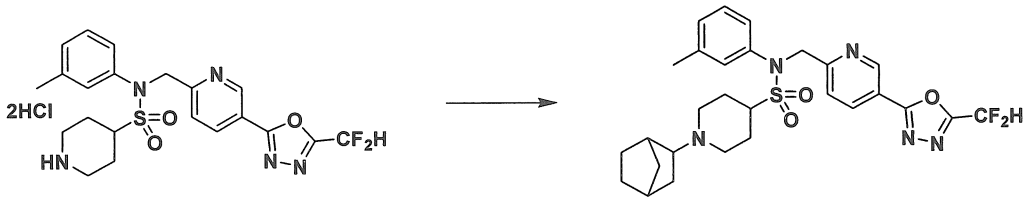
Bước 3: Hợp chất 11685



Dung dịch của 3-(dimetylamino)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,099 g, 0,253 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,314 ml, 2,528 mmol) và trietylamin (0,176 ml, 1,264 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(dimetylamino)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,023 g, 20,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,43 ~ 7,26 (m, 5H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,28 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,60 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,36 (s, 6H), 2,11 ~ 2,03 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 451,3 (M^++1).

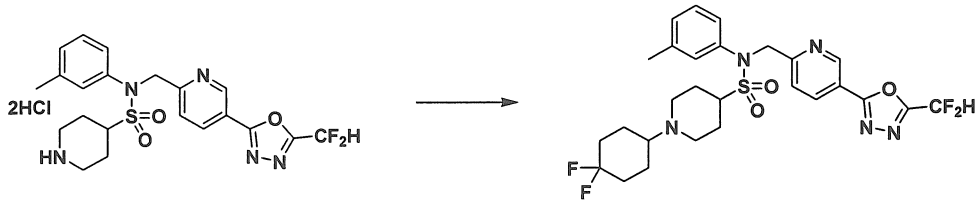
Ví dụ 200: Hợp chất 11686, 1-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol), bixyclo[2,2,1]heptan-2-on (0,021 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041 ml, 0,233 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,040 g, 0,186 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 50-80%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,039 g, 75,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (dd, 1 H, *J* = 2,4, 0,8 Hz), 8,42 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,56 (t, 1 H, *J* = 51,2 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,22 (t, 1 H, *J* = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 5,15 (s, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,03 - 2,89 (m, 2 H), 2,29 - 2,24 (m, 4 H), 2,19 (m, 1 H), 2,15 - 2,04 (m, 3 H), 1,84 - 1,62 (m, 6 H), 1,43 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 1,27 - 1,13 (m, 3 H), 0,81 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 558,3 (M^++1).

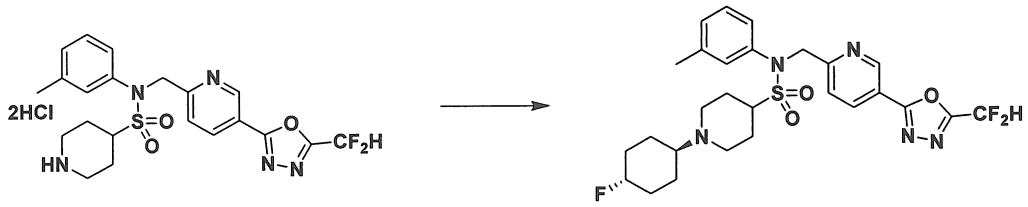
<u>Ví dụ 201: Hợp chất 11687,</u> <u>1-(4,4-difloxyclohexyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit</u>



Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol), 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,025 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041 ml, 0,233 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,040 g, 0,186 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 50-80%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(4,4-difloxyclohexyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 66,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (m, 1 H), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 5,15 (s, 2 H), 3,41 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 2,92 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,26 (s, 3 H), 2,19 (t, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,13 - 1,98 (m, 4 H), 1,87 - 1,62 (m, 6 H), 1,58 - 1,47 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 582,3 (M^++1).

<u>Ví dụ 202: Hợp chất 11688,</u> <u>N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit</u>

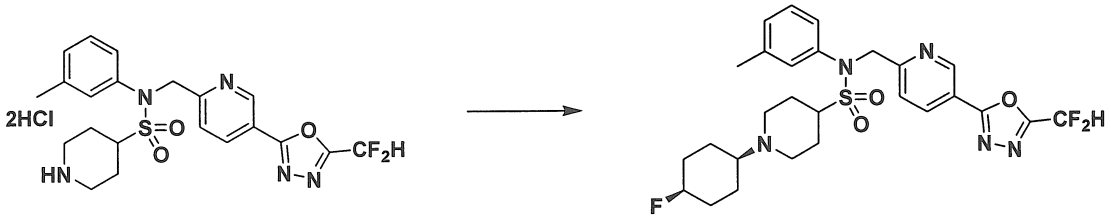


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol), 4-floxyclohexan-1-on (0,022 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041 ml,

0,233 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,040 g, 0,186 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,008 g, 15,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (m, 1 H), 8,41 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,56 (t, 1 H, *J* = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 7,22 (t, 1 H, *J* = 7,7 Hz), 7,05 (d, 1 H, *J* = 7,7 Hz), 5,14 (s, 2 H), 4,63 - 4,36 (ddt, 1 H, *J* = 49,3, 10,0, 5,5 Hz), 3,21 (m, 1 H), 2,91 (d, 2 H, *J* = 11,1 Hz), 2,33 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,23 - 2,12 (m, 2 H), 2,12 - 1,99 (m, 4 H), 1,77 - 1,69 (m, 2 H), 1,69 - 1,58 (m, 2 H), 1,47 - 1,26 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 564,2 (M^++1).

<u>Ví dụ 203: Hợp chất 11689,</u> <u>N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit</u>

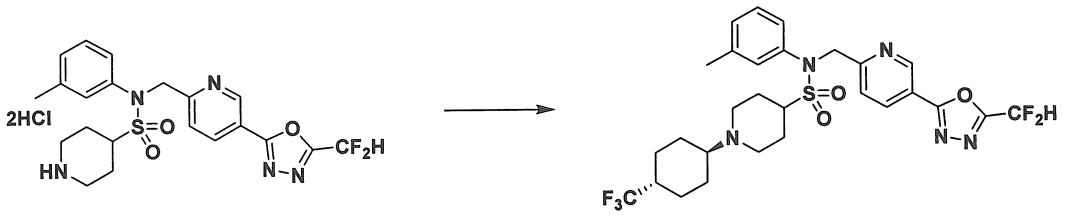


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol), 4-floxyclohexan-1-on (0,022 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041 ml, 0,233 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,040 g, 0,186 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,011 g, 20,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 51,2 Hz), 7,37 - 7,27 (m, 2 H), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 5,15 (s, 2 H), 4,76 (d, 1 H, J = 48,7 Hz), 3,22 (m, 1 H), 2,93 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,37 (m, 1 H), 2,28 - 2,17 (m, 5 H), 2,09 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 1,96 - 1,88 (m, 2 H), 1,73 - 1,61 (m, 2 H), 1,60 - 1,43 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 564,2 (M^++1).

Ví dụ 204: Hợp chất 11690, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)-1-((1r,4r)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit

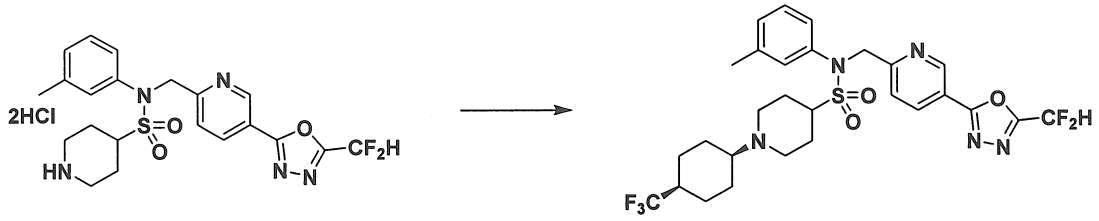


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol), 4-(triflometyl)xyclohexan-1-on (0,031 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041 ml, 0,233 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,040 g, 0,186 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-

yl)metyl)-N-(m-tolyl)-1-((1r,4r)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,009 g, 15,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 8,41 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 7,72 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,56 (t, 1 H, *J* = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 7,22 (t, 1 H, *J* = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 5,16 (s, 2 H), 3,28 (m, 1 H), 3,08 (d, 2 H, *J* = 11,3 Hz), 2,33 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,23 (m, 1 H), 2,15 - 2,06 (m, 2 H), 1,96 - 1,82 (m, 4 H), 1,75 - 1,58 (m, 4 H), 1,57 - 1,48 (m, 2 H), 1,42 (t, 2 H, *J* = 12,6 Hz); **LRMS** (ES) m/z 614,3 (M^++1).

Ví dụ 205: Hợp chất 11691, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)-1-((1s,4s)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit

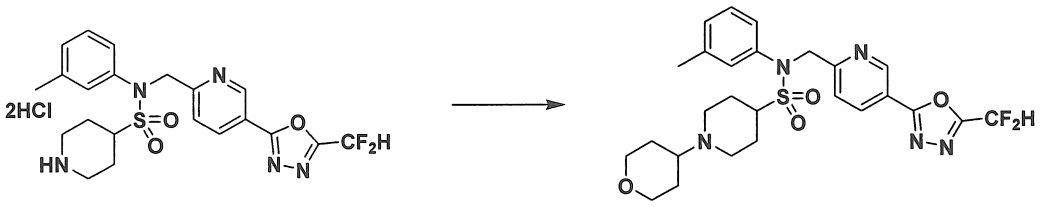


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol), 4-(triflometyl)xyclohexan-1-on (0,031 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041 ml, 0,233 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,040 g, 0,186 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)-1-((1s,4s)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 17,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, 1 H, *J* = 2,3 Hz), 8,41 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,56 (t, 1 H, *J* = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,29

(m, 1 H), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 5,15 (s, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 2,90 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,33 (m, 1 H), 2,30 - 2,18 (m, 6 H), 2,08 (d, 2 H, J = 11,8 Hz), 1,91 - 1,86 (m, 2 H), 1,84 - 1,76 (m, 2 H), 1,72 - 1,58 (m, 2 H), 1,37 - 1,13 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 614,3 (M^++1).

Ví dụ 206: Hợp chất 11692, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit

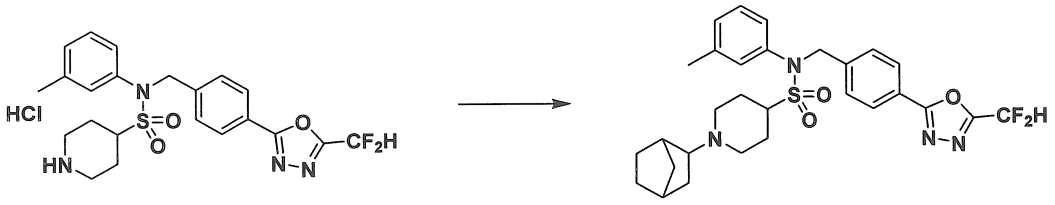


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,093 mmol), tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,019 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041 ml, 0,233 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,040 g, 0,186 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,044 g, 86,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,15 (s, 2 H), 3,87 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 3,31 - 3,21 (m, 4 H), 2,97 (d, 2 H, J = 11,2 Hz), 2,26 (s, 3

H), 2,21 - 2,05 (m, 4 H), 1,73 - 1,59 (m, 4 H), 1,49 - 1,33 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 548,0 (M^++1).

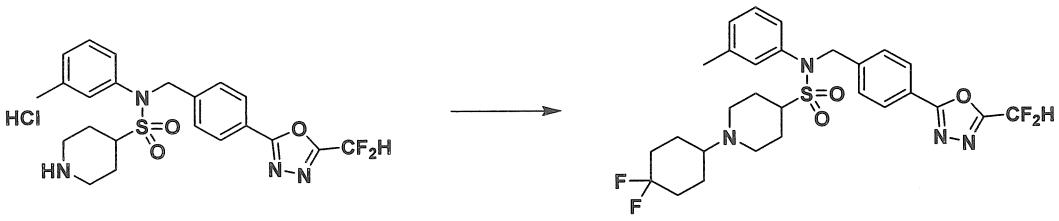
Ví dụ 207: Hợp chất 11693, 1-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,100 mmol), bixyclo[2,2,1]heptan-2-on (0,022 g, 0,200 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,150 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,042 g, 0,200 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 50-80%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,026 g, 46,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,56 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,28 - 7,16 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,03 - 2,89 (m, 2 H), 2,27 - 2,23 (m, 4 H), 2,20 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 2,05 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 1,84 - 1,63 (m, 6 H), 1,45 (m, 1 H), 1,32 (m, 1 H), 1,27 - 1,13 (m, 3 H), 0,83 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 557,0 (M^++1).

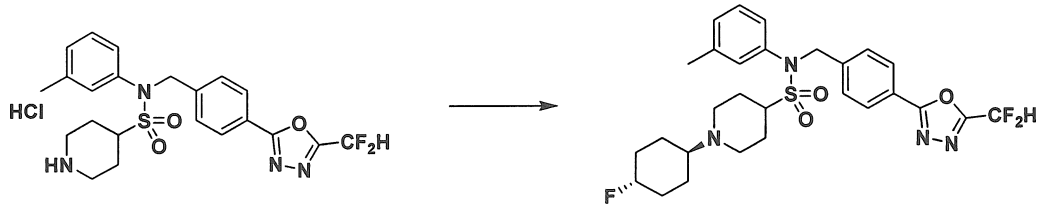
Ví dụ 208: Hợp chất 11694, 1-(4,4-difloxyclohexyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,100 mmol), 4,4-difloxyclohexan-1-on (0,027 g, 0,200 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,150 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,042 g, 0,200 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 50-80%) để thu được sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(4,4-difloxyclohexyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,037 g, 63,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,27 - 7,18 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H, J = 6,7 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,31 (m, 1 H), 3,17 (m, 1 H), 2,93 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,25 (s, 3 H), 2,19 (t, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,11 - 1,98 (m, 4 H), 1,88 - 1,61 (m, 6 H), 1,58 - 1,47 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 581,2 (M^++1).

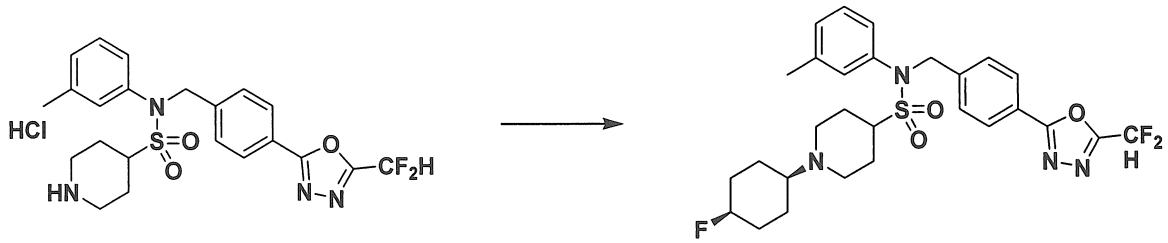
Ví dụ 209: Hợp chất 11695, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,100 mmol), 4-floxyclohexan-1-on (0,023 g, 0,200 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,150 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,042 g, 0,200 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,011 g, 19,5%).

^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,27 - 7,15 (m, 3 H), 7,04 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,49 (dt, 1 H, J = 10,3, 5,6 Hz), 3,16 (m, 1 H), 2,91 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,35 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,22 - 2,12 (m, 2 H), 2,09 - 1,98 (m, 4 H), 1,77 - 1,58 (m, 4 H), 1,50 - 1,26 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 563,2 (M^++1).

Ví dụ 210: Hợp chất 11696, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit

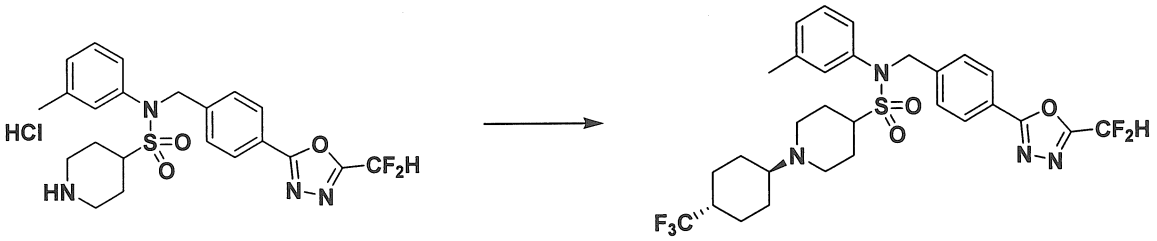


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,100 mmol), 4-floxyclohexan-1-on (0,023 g, 0,200 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,150 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,042 g, 0,200 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,013 g, 23,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,28 - 7,16 (m, 3 H), 7,04 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,76 (d, 1 H, J = 49,0 Hz), 3,17 (m, 1 H), 2,93 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,36 (m, 1 H), 2,27 - 2,12 (m, 5 H), 2,11 - 2,03 (m, 2 H), 2,02 - 1,88 (m, 2 H), 1,74 - 1,62 (m, 2 H), 1,59 - 1,38 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 563,3 (M^++1).

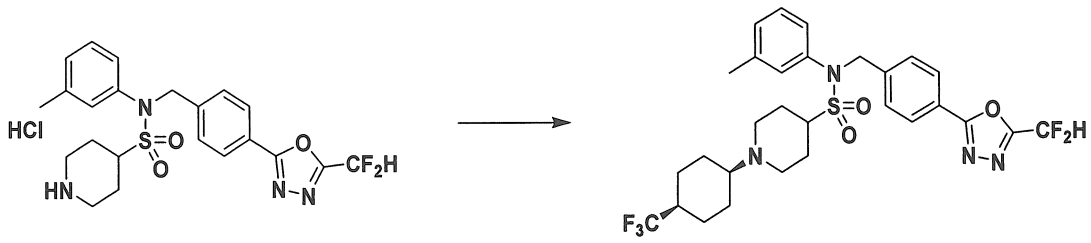
Ví dụ 211: Hợp chất 11697, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)-1-((1r,4r)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,100 mmol), 4-(triflometyl)xyclohexan-1-on (0,033 g, 0,200 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,150 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,042 g, 0,200 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)-1-((1r,4r)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,013 g, 21,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,29 - 7,15 (m, 3 H), 7,04 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,09 (d, 2 H, J = 11,3 Hz), 2,34 (m, 1 H), 2,27 - 2,20 (m, 4 H), 2,07 (d, 2 H, J = 12,3 Hz), 1,96 - 1,85 (m, 4 H), 1,75 - 1,58 (m, 4 H), 1,57 - 1,48 (m, 2 H), 1,42 (t, 2 H, J = 12,5 Hz); **LRMS** (ES) m/z 613,3 (M^++1).

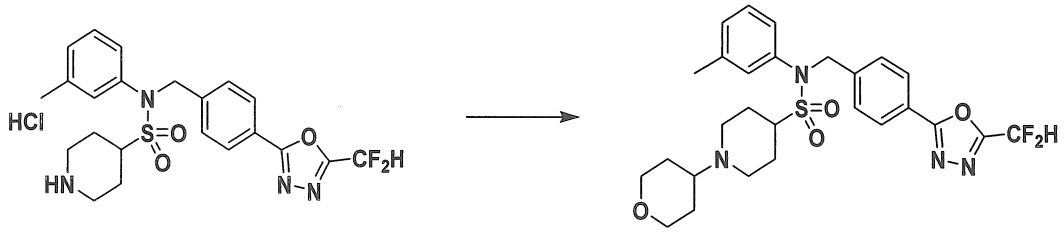
Ví dụ 212: Hợp chất 11698, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)-1-((1s,4s)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,100 mmol), 4-(triflometyl)xyclohexan-1-on (0,033 g, 0,200 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,150 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,042 g, 0,200 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)-1-((1s,4s)-4-(triflometyl)xyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,016 g, 26,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H, J = 6,8 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 2,90 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,34 (m, 1 H), 2,29 - 2,14 (m, 6 H), 2,06 (d, 2 H, J = 11,8 Hz), 1,93 - 1,75 (m, 4 H), 1,72 - 1,61 (m, 2 H), 1,34 - 1,21 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 613,3 (M^++1).

Ví dụ 213: Hợp chất 11699, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit

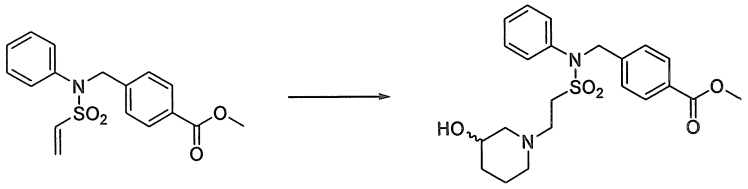


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,100 mmol), tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,020 g, 0,200 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,026 ml, 0,150 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,042 g, 0,200 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 sản phẩm cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm cô đặc được pha loãng trong etyl axetat (3 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,030 g, 54,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 - 7,47 (m, 2,5 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,92 - 3,84 (m, 2 H), 3,31 - 3,22 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 2,98 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,45 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,16 (t, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,07 (d, 2 H, J = 12,4 Hz), 1,74 - 1,59 (m, 4 H), 1,49 - 1,34 (qd, 2 H, J = 12,0, 4,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 547,3 (M^++1).

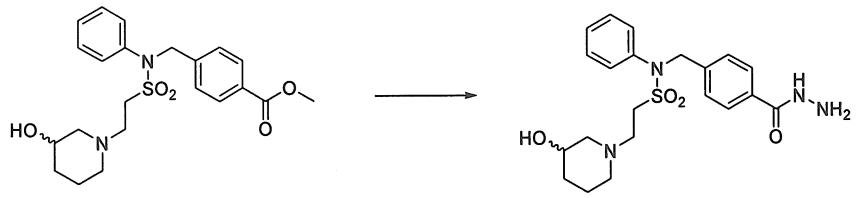
Ví dụ 214: Hợp chất 11700, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: metyl 4-((2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat



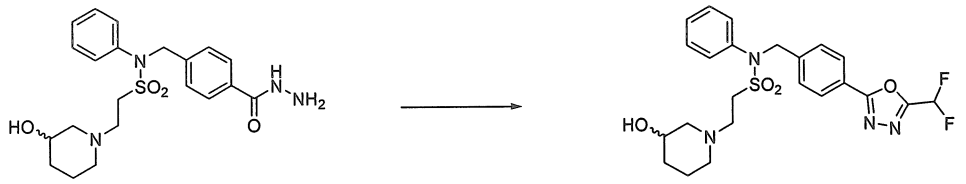
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,604 mmol), piperidin-3-ol (0,082 g, 0,604 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 5-10%) để thu được metyl 4-((2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,220 g, 84,3%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit



Hỗn hợp của metyl 4-((2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletylsunfonamido)metyl)benzoat (0,220 g, 0,509 mmol) và hydrazin (0,319 ml, 10,173 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với nước (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 59,1%).

Bước 3: hợp chất 11700

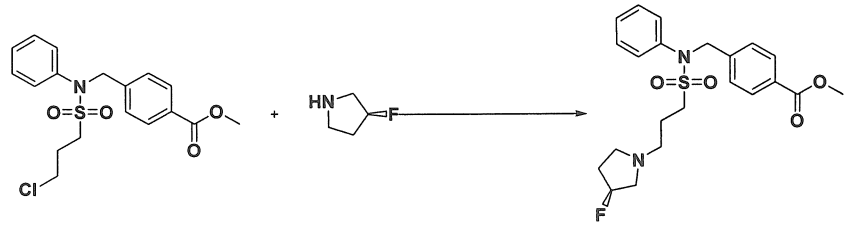


Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit (0,130 g, 0,301 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,112 ml, 0,902 mmol) và Trietylamin (0,209 ml, 1,503 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. 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 = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,001 g, 0,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,03 (d, 2 H, J = 8,44 Hz), 7,56 (d, 2 H, J = 8,48 Hz), 7,45 – 7,29 (m, 5H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,07 (s, 2 H), 3,75 – 3,65 (m, 2 H), 3,44 – 3,40 (m, 2 H), 2,93 – 2,89 (m, 1 H), 2,23 – 2,12 (m, 1 H), 2,14 – 2,01 (m, 1 H), 1,95 – 1,85 (m, 1 H), 1,91 – 1,86 (m, 1 H), 1,86 – 1,78 (m, 1 H), 1,82 – 1,77 (m, 1 H), 1,64 – 1,50 (m, 1 H), 1,32 – 1,24 (m, 1 H); LRMS (ES) m/z 493,3 (M^++1).

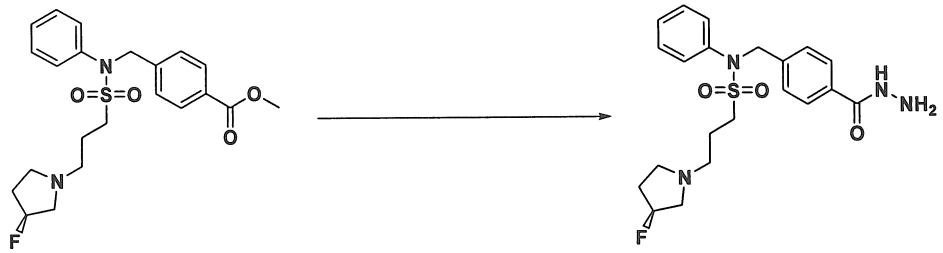
Ví dụ 215: Hợp chất 11705, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl (S)-4-(((3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



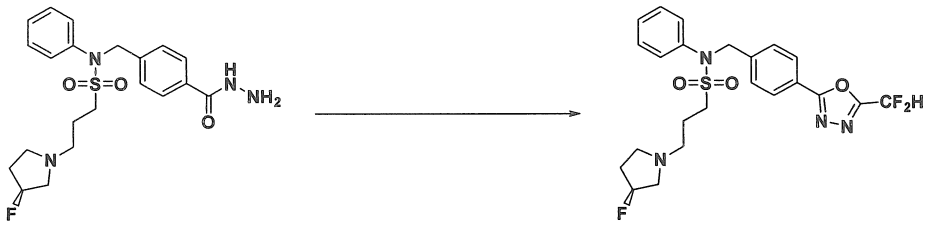
Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,655 mmol), (S)-3-flopyrolidin hydroclorua (0,123 g, 0,982 mmol) và kali cacbonat (0,136 g, 0,982 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (S)-4-(((3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,162 g, 57,0%).

Bước 2: (S)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl (S)-4-(((3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,162 g, 0,373 mmol) và hydrazin monohydrat (0,181 ml, 3,730 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được (S)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,106 g, 65,4%).

Bước 3: Hợp chất 11705

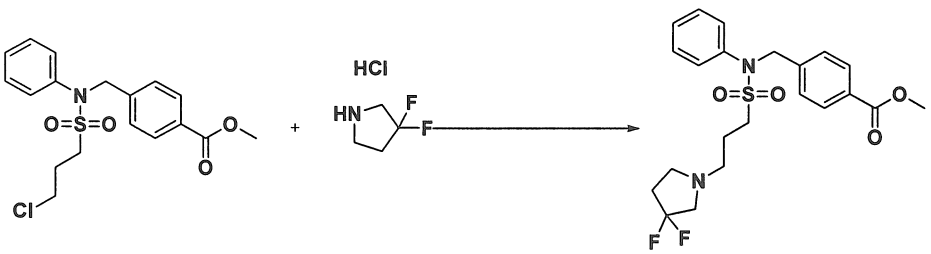


Dung dịch của (S)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,106 g, 0,244 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,303 ml, 2,439 mmol) và trietylamin (0,170 ml, 1,220 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu không màu (0,059 g, 49,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,00 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,54 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,43 ~ 7,25 (m, 5H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,26 ~ 5,09 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,31 ~ 3,26 (m, 2 H), 2,99 ~ 2,88 (m, 2 H), 2,69 (dd, 1 H, *J* = 11,7, 4,9 Hz), 2,65 ~ 2,59 (m, 2 H), 2,41 (q, 1H, *J* = 8,0 Hz), 2,28 ~ 2,14 (m, 1 H), 2,12 ~ 2,03 (m, 2 H), 2,02 ~ 1,93 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 495,3 (M^++1).

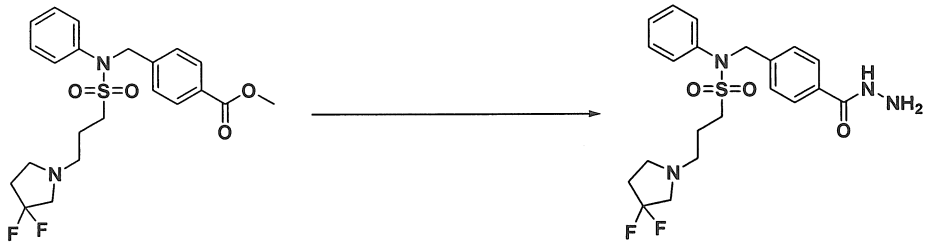
Ví dụ 216: Hợp chất 11706, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-(((3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



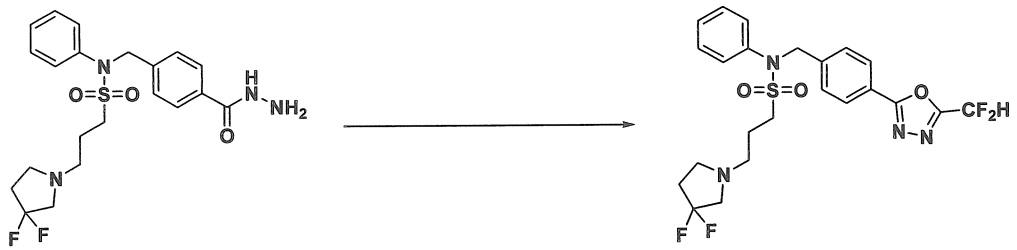
Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,655 mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (0,188 g, 1,309 mmol) và kali cacbonat (0,136 g, 0,982 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-(((3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,277 g, 93,5%).

Bước 2: 3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,277 g, 0,612 mmol) và hydrazin monohydrat (0,297 ml, 6,119 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,139 g, 50,2%).

Bước 3: Hợp chất 11706

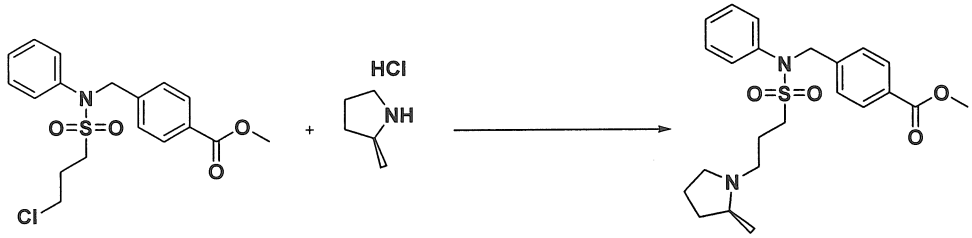


Dung dịch của 3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,139 g, 0,307 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,382 ml, 3,072 mmol) và trietylamin (0,214 ml, 1,536 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu không màu (0,079 g, 49,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,99 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,42 ~ 7,26 (m, 5H), 7,20 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2 H), 4,22 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,68 (q, 2H, J = 11,6 Hz), 3,61 ~ 3,54 (m, 2 H), 3,32 ~ 3,30 (m, 2 H), 2,44 ~ 2,34 (m, 2 H), 2,25 ~ 2,18 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 557,3 (M^++1).

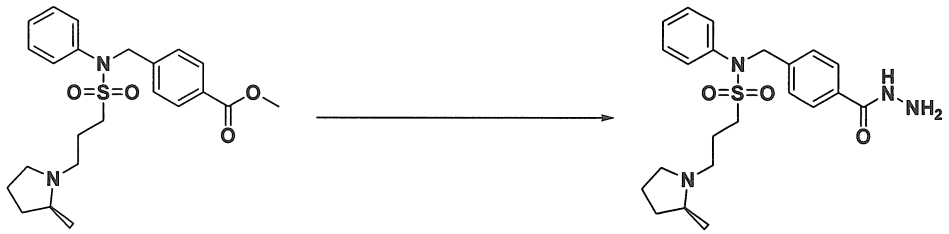
Ví dụ 217: Hợp chất 11707, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl (S)-4-(((3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



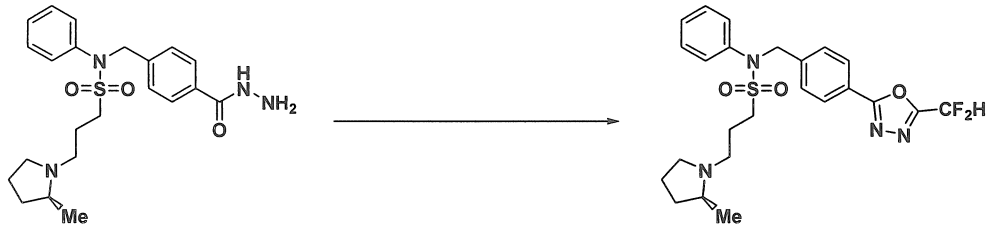
Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,655 mmol), (S)-2-metylpyrolidin hydroclorua (0,076 g, 0,622 mmol) và kali cacbonat (0,136 g, 0,982 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (S)-4-(((3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,158 g, 56,0%).

Bước 2: (S)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl (S)-4-(((3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,158 g, 0,367 mmol) và hydrazin monohydrat (0,178 ml, 3,667 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được (S)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 69,7%).

Bước 3: Hợp chất 11707

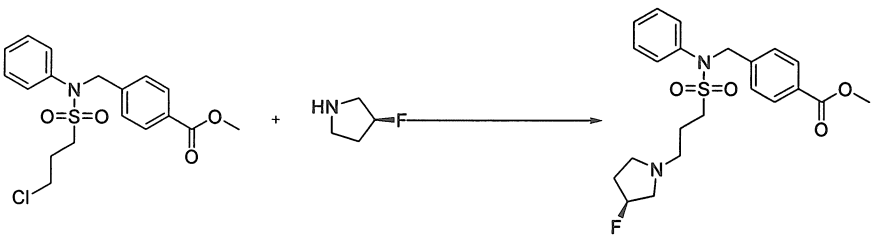


Dung dịch của (S)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,110 g, 0,255 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,318 ml, 2,555 mmol) và trietylamin (0,178 ml, 1,277 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,083 g, 66,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,00 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,43 ~ 7,27 (m, 5H), 7,22 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,74 (brs, 1H), 3,55 (brs, 1H), 3,47 ~ 3,39 (m, 3 H), 3,16 ~ 3,14 (m, 2 H), 2,34 ~ 2,26 (m, 3 H), 2,11 ~ 2,08 (m, 2 H), 1,79 ~ 1,76 (m, 1 H), 1,45 (d, 3 H, J = 5,4 Hz); **LRMS** (ES) m/z 491,3 (M^++1).

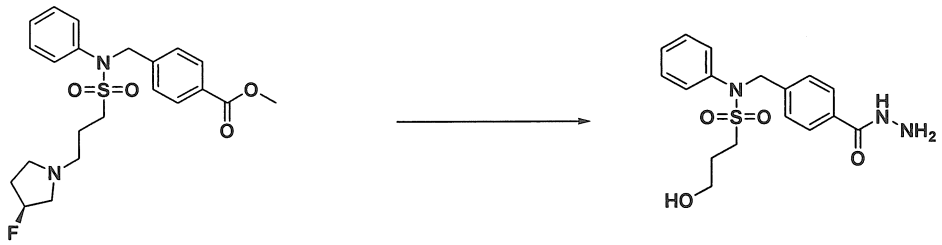
Ví dụ 218: Hợp chất 11708, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-hydroxy-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl (R)-4-(((3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



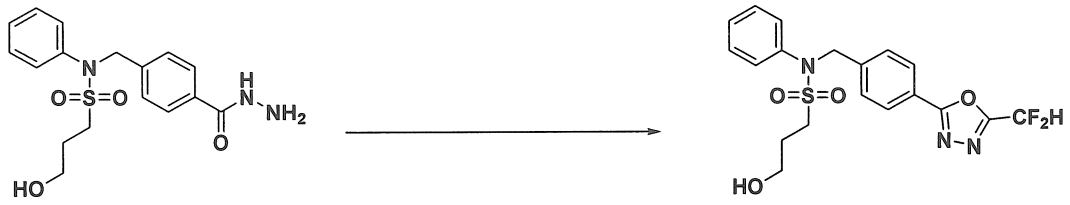
Dung dịch của metyl 4-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,250 g, 0,655 mmol), (R)-3-flopyrolidin hydroclorua (0,123 g, 0,982 mmol) và kali cacbonat (0,136 g, 0,982 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (R)-4-(((3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,225 g, 79,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-hydroxy-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl (R)-4-(((3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,225 g, 0,518 mmol) và hydrazin monohydrat (0,252 ml, 5,178 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-hydroxy-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,180 g, 95,7%).

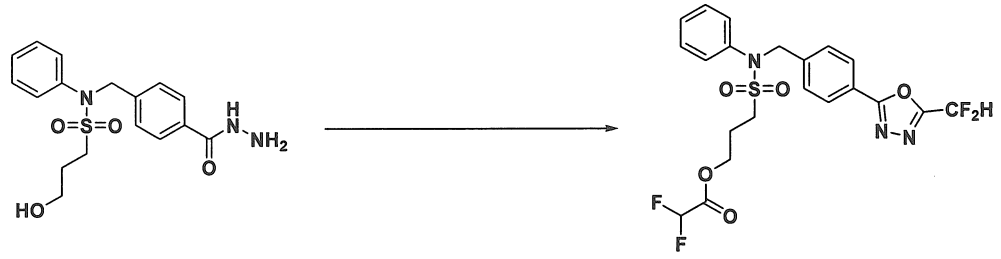
Bước 3: Hợp chất 11708



Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-hydroxy-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,100 g, 0,275 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,342 ml, 2,752 mmol) và trietylamin (0,192 ml, 1,376 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-hydroxy-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu không màu (0,036 g, 30,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,04 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,35 ~ 7,28 (m, 5H), 6,92 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,82 (t, 2 H, *J* = 5,9 Hz), 3,27 (dd, 1 H, *J* = 8,8, 6,2 Hz), 2,29 ~ 2,12 (m, 2 H), 1,74 (brs, 1H); **LRMS** (ES) m/z 424,3 (M^++1).

Ví dụ 219: Hợp chất 11709, 3-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)propyl 2,2-difloaxetat



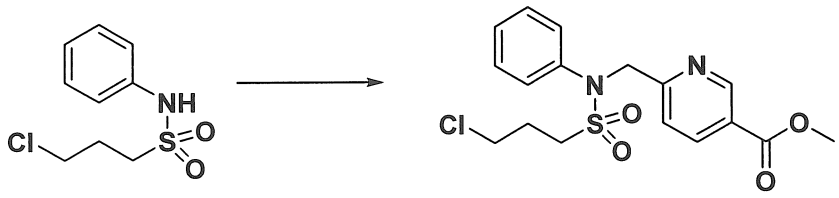
Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-hydroxy-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,080 g, 0,220 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,274 ml, 2,201 mmol) và trietylamin (0,153 ml, 1,101 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp

được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 = 20-80%) để thu được 3-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsulfamoyl)propyl 2,2-difloaxetat dưới dạng dầu không màu (0,029 g, 26,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,02 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,42 ~ 7,26 (m, 5H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,05 (s, 2 H), 4,43 (t, 2 H, J = 6,3 Hz), 3,37 ~ 3,35 (m, 2 H), 2,32 ~ 2,25 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 502,1 (M^++1).

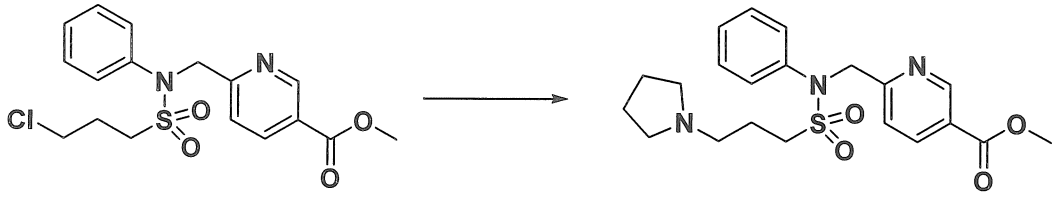
Ví dụ 220: Hợp chất 11710, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit

Bước 1: metyl 6-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



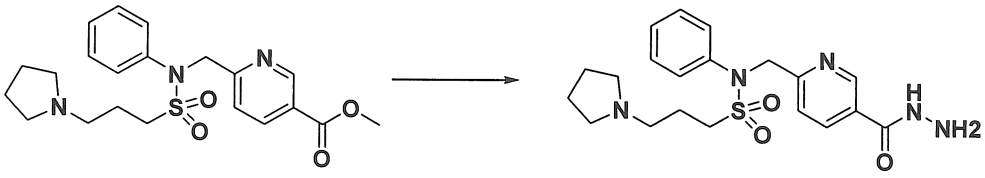
Dung dịch của 3-cloro-N-phenylpropan-1-sulfonamit (2,000 g, 8,558 mmol) và kali cacbonat (1,774 g, 12,836 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,067 g, 8,985 mmol) và kali iodua (0,710 g, 4,279 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 12 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 = 0-50%) để thu được metyl 6-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (2,000 g, 61,0%).

Bước 2: metyl 6-(((N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



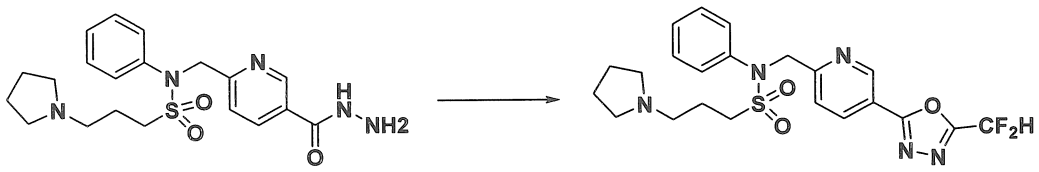
Dung dịch của metyl 6-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,200 g, 0,522 mmol), N,N-Diisopropyletylamin (0,136 ml, 0,784 mmol) và pyrolidin (0,074 g, 1,045 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp 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 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 6-(((N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 59,6%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 6-(((N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,130 g, 0,311 mmol) và hydrazin monohydrat (0,151 ml, 3,114 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 với nước (5 ml) và natri bicacbonat (3 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,098 g, 75,4%).

Bước 4: Hợp chất 11710

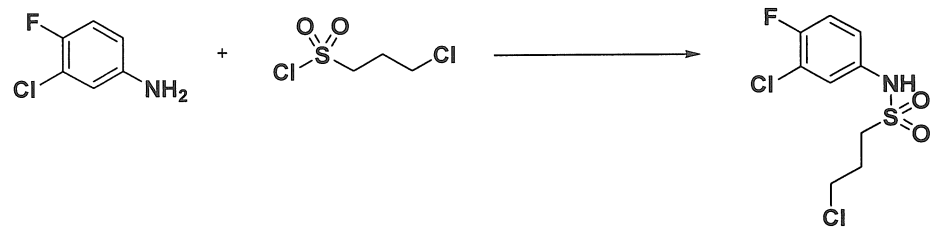


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit (0,070 g, 0,168 mmol), trietylamin (0,117 ml, 0,838 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,063 ml, 0,503 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,049 g, 61,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1 H), 8,38 – 8,36 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,45 – 7,28 (m, 5 H), 7,07 (s, 0,2 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,3 H), 5,17 (s, 2 H), 3,14 – 3,37 (m, 2 H), 2,95 – 2,90 (m, 6 H), 2,32 – 2,30 (m, 2 H), 2,06 – 1,98 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 478,3 (M^++1).

Ví dụ 221: Hợp chất 11711, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit

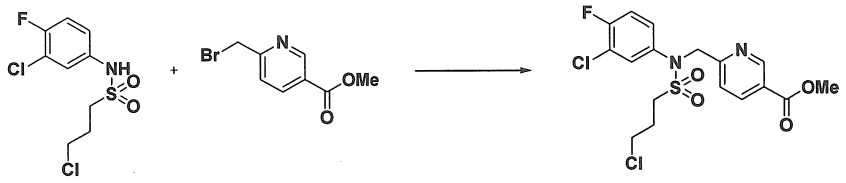
Bước 1: 3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propan-1-sulfonamit



Dung dịch của 3-cloro-4-floanilin (5,000 g, 34,350 mmol) và pyridin (5,534 ml, 68,700 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 3-cloropropan-1-sunfonyl clorua (4,594 ml, 37,785 mmol). Hỗn hợp phản ứng được

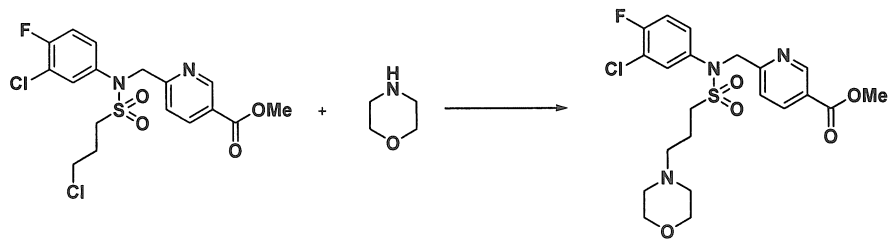
khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được 3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu (8,700 g, 88,5%).

Bước 2: Metyl 6-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



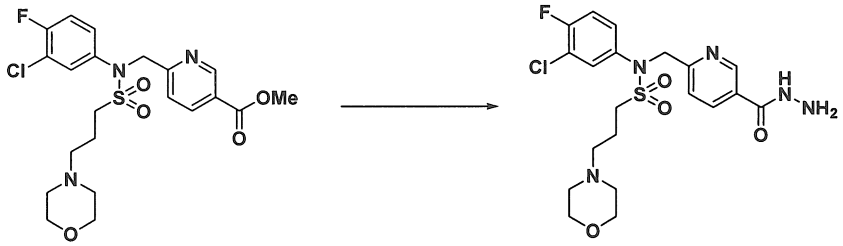
3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propan-1-sulfonamit (2,500 g, 8,737 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (2,010 g, 8,737 mmol), kali cacbonat (2,415 g, 17,474 mmol) và kali iodua (0,725 g, 4,368 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (20 ml), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ, và được làm mát về 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 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 = 0-80%) để thu được metyl 6-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu đỏ (3,800 g, 99,9%).

Bước 3: metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-morpholinopropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



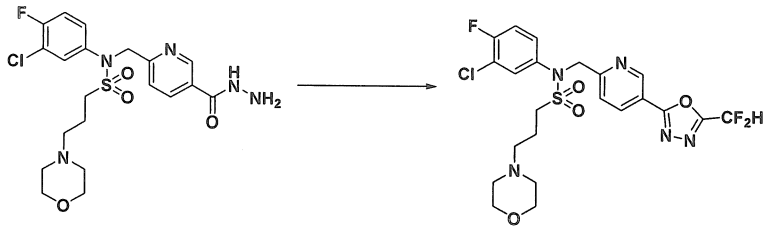
Metyl 6-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,200 g, 0,459 mmol), morpholin (0,048 ml, 0,551 mmol), kali cacbonat (0,127 g, 0,919 mmol) và kali iodua (0,008 g, 0,046 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (15 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và được làm mát về 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 metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-morpholinopropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,058 g, 26,0%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit



Metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-morpholinopropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,058 g, 0,119 mmol) và hydrazin monohydrat (0,174 ml, 3,581 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), được khuấy ở 70°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng 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 (N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit, 0,057 g, 98,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 11711

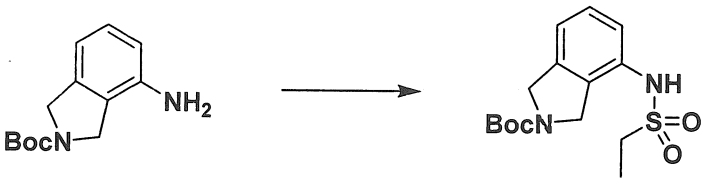


Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit (0,057 g, 0,117 mmol) và trietylamin (0,033 ml, 0,235 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,044 ml, 0,352 mmol), được khuấy ở 80°C trong 2 giờ và được làm mát về 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 = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,025 g, 39,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 – 9,22 (m, 1 H), 8,38 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,52 – 7,50 (m, 1 H), 7,33 – 7,29 (m, 1 H), 7,11 – 7,06 (m, 1 H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,25H), 5,07 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 546,3 (M^++1).

Ví dụ 222: Hợp chất 11712, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-metylisoindolin-4-yl)etansulfonamit

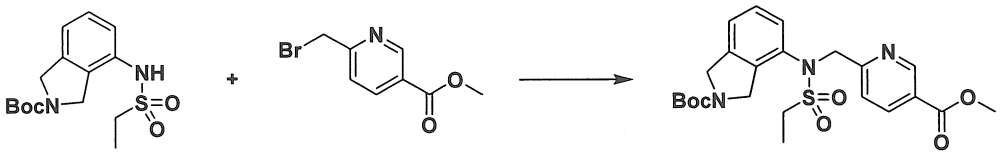
Bước 1: tert-butyl 4-(etylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



Dung dịch của tert-butyl 4-aminoisoindolin-2-cacboxylat (2,000 g, 8,536 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với etansunfonyl clorua (0,887 ml, 9,390 mmol) và trietylamin (1,785 ml, 12,804 mmol), và được

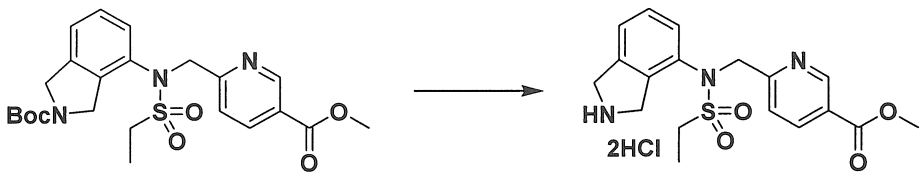
khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được tert-butyl 4-(etylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,770 g, 99,4%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 4-(etylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (1,380 g, 4,228 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (1,264 g, 5,496 mmol), kali iodua (1,404 g, 8,456 mmol) và kali cacbonat (1,169 g, 8,456 mmol) trong N,N-dimetylformamit (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; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,506 g, 25,2%).

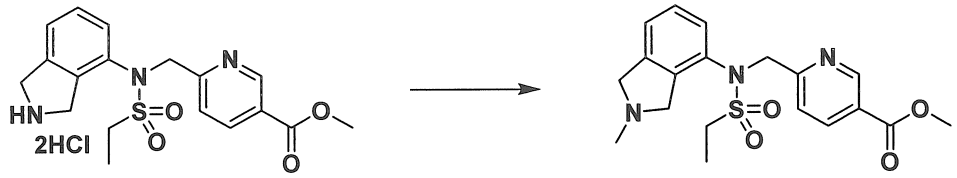
Bước 3: metyl 6-((N-(isoindolin-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (0,506 g, 1,064 mmol) trong 1,4-

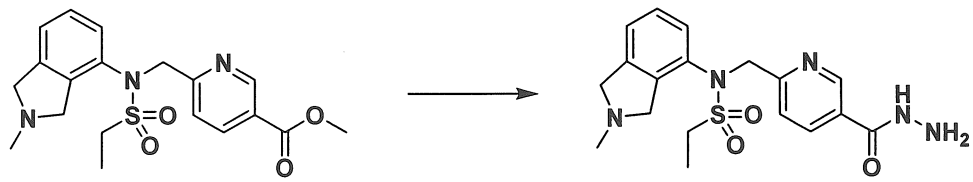
dioxan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 5,320 ml, 21,280 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và hexan (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 6-((N-(isoindolin-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu (0,420 g, 88,0%).

Bước 4: metyl 6-((N-(2-metylisoindolin-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat



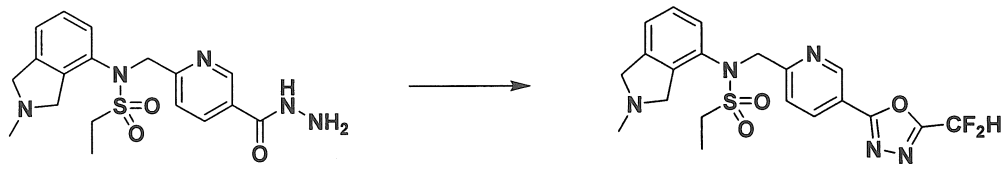
Hỗn hợp của metyl 6-((N-(isoindolin-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua (0,200 g, 0,446 mmol), paraformandehit (0,067 g, 2,230 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,194 ml, 1,115 mmol) trong diclorometan (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,189 g, 0,892 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 metyl 6-((N-(2-metylisoindolin-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,077 g, 44,3%).

Bước 5: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-metylisoindolin-4-yl)etansulfonamit



Metyl 6-((N-(2-metylisoindolin-4-yl)etylsunfonamido)metyl)nicotinat (0,077 g, 0,198 mmol) và hydrazin monohydrat (0,480 ml, 9,885 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml), được khuấy ở 110°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng 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 (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-metylisoindolin-4-yl)etansulfonamit, 0,077 g, 100,0%, chất rắn màu nâu).

Bước 6: Hợp chất 11712

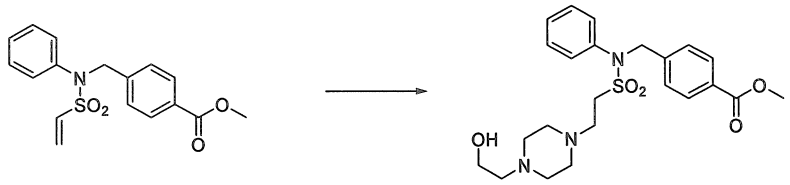


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-metylisoindolin-4-yl)etansulfonamit (0,077 g, 0,198 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,074 ml, 0,593 mmol) và trietylamin (0,110 ml, 0,791 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-metylisoindolin-4-yl)etansulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,046 g, 51,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (m, 1 H), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,73 - 7,65 (m, 1,25 H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,43 (s, 0,25 H), 7,32 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,21 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,16 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 5,00 (s, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,48 - 3,40 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,31 (t, 3 H, J = 7,3 Hz); **LRMS** (ES) m/z 450,3 (M^++1).

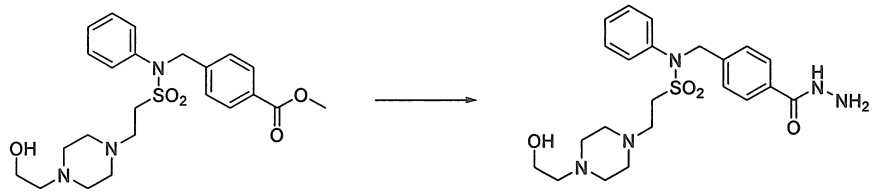
Ví dụ 223: Hợp chất 11717, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: Metyl 4-(((2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat



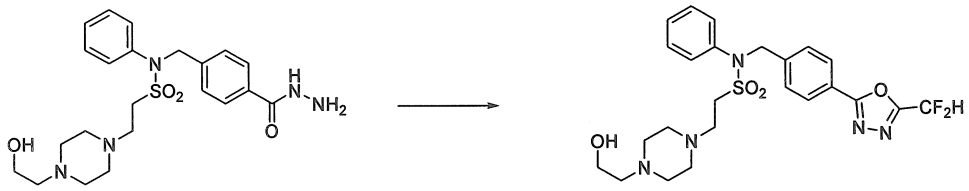
Dung dịch của metyl 4-((N-phenylvinylsunfonamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,905 mmol), 2-(piperazin-1-yl)etanol (0,122 ml, 0,996 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,312 ml, 1,811 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được metyl 4-(((2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 83,8%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,350 g, 0,758 mmol) và hydrazin (0,476 ml, 15,166 mmol) trong etanol (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,130 g, 37,1%).

Bước 3: hợp chất 11717

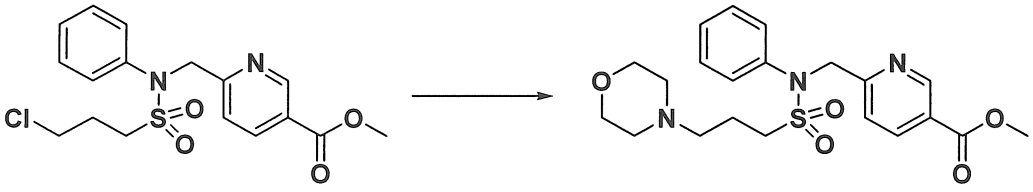


Hỗn hợp của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit (0,130 g, 0,282 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,105 ml, 0,845 mmol) và trietylamin (0,196 ml, 1,408 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,070 g, 47,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,99(d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,54 – 7,52 (m, 2 H), 7,43 – 7,24 (m, 6 H), 5,04 (s, 2 H), 3,77 – 3,76 (m, 2 H), 3,49 – 3,45 (m, 4 H), 3,18 (m, 2 H), 3,04 (m, 4 H), 2,84 (m, 2 H), 2,50 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 522,0 (M^++1).

Ví dụ 224: Hợp chất 11718, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit

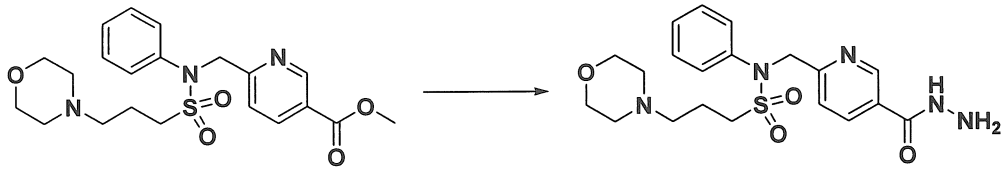
Bước 1: metyl 6-(((3-morpholino-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,392 mmol), N,N-

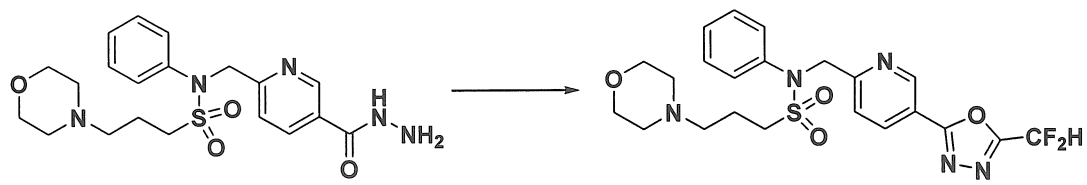
diisopropyletylamin (0,341 ml, 1,959 mmol) và morpholin (0,102 ml, 1,175 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ 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 metyl 6-(((3-morpholino-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,080 g, 47,1%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 6-(((3-morpholino-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,080 g, 0,185 mmol) và hydrazin monohydrat (0,090 ml, 1,845 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 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 (N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit, 0,069 g, 86,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11718

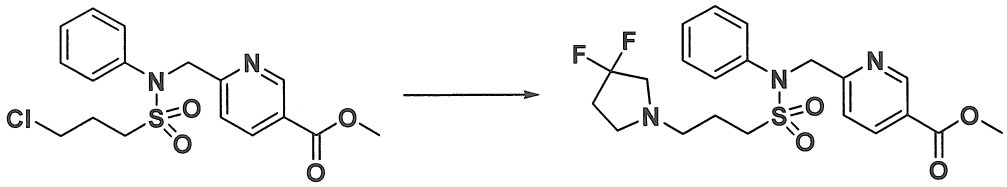


Dung dịch của N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,100 g, 0,231 mmol), trietylamin (0,161 ml, 1,153 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,086 ml, 0,692 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-morpholino-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,041 g, 36,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 – 9,24 (m, 1 H), 8,38 – 8,36 (m, 1 H), 7,73 – 7,70 (m, 1 H), 7,44 – 7,30 (m, 5 H), 5,17 (s, 2 H), 3,76 – 3,73 (m, 4 H), 3,33 – 3,29 (m, 2 H), 2,55 – 2,46 (m, 6 H), 2,16 – 2,14 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 494,3 (M^++1).

Ví dụ 225: Hợp chất 11719, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

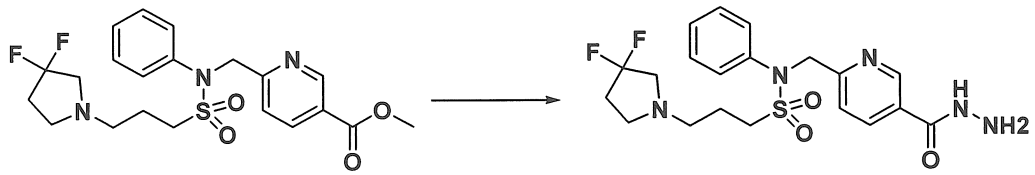
Bước 1: metyl 6-(((3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(((3-cloro-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,392 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,341 ml, 1,959 mmol) và 3,3-diflopyrolidin (0,126 g, 1,175 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 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;

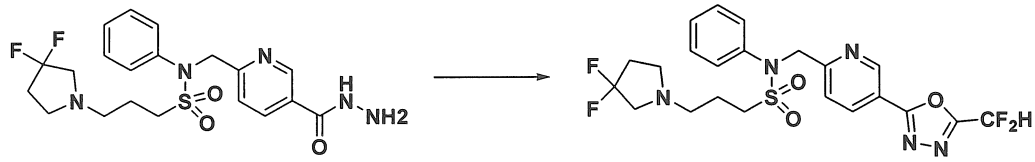
metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-(((3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,049 g, 27,6%).

Bước 2: 3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 6-(((3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,049 g, 0,108 mmol) và hydrazin monohydrat (0,053 ml, 1,080 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit, 0,023 g, 46,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 11719



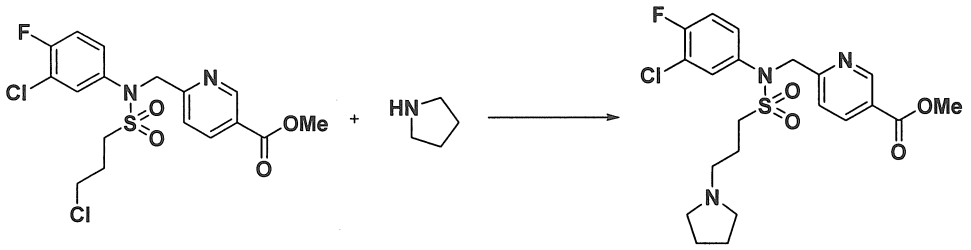
Dung dịch của 3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,057 g, 0,126 mmol), trietylamin (0,088 ml, 0,628 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,047 ml, 0,377 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,019 g, 29,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 – 9,22 (m, 1 H), 8,38 – 8,36 (m, 1 H), 7,72 – 7,70 (m, 1 H), 7,44 – 7,27 (m, 5 H), 7,07 (s, 0,2 H), 6,94 (s, 0,5 H), 6,81 (s, 0,2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,31 – 3,28 (m, 2 H), 2,97 – 2,91 (m, 2 H), 2,79 (brs, 2 H), 2,66 (brs, 2 H), 2,35 – 2,25 (m, 2 H), 2,11 – 2,04 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 514,3 (M^++1).

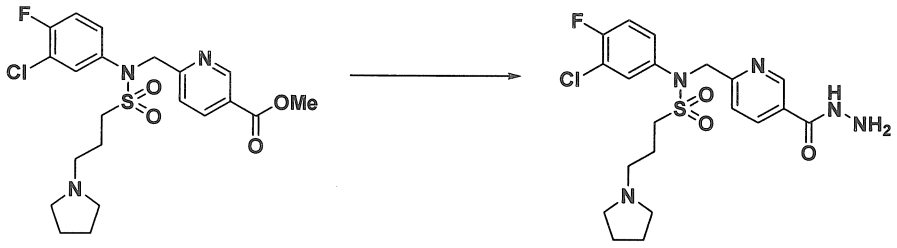
Ví dụ 226 : Hợp chất 11721, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit

Bước 1: Metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



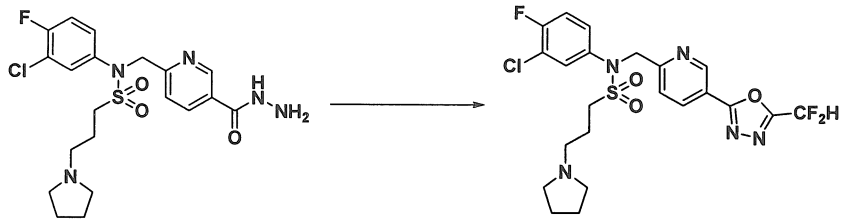
Metyl 6-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,200 g, 0,459 mmol), pyrolidin (0,057 ml, 0,689 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,160 ml, 0,919 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,123 g, 57,0%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit



Metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,123 g, 0,262 mmol) và hydrazin monohydrat (0,382 ml, 7,852 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit, 0,121 g, 98,4%, dầu không màu).

Bước 3: Hợp chất 11721



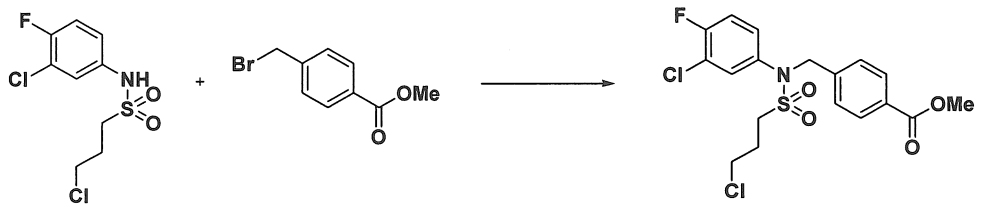
Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit (0,130 g, 0,277 mmol) và trietylamin (0,116 ml, 0,830 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,103 ml, 0,830 mmol), được khuấy ở 70°C trong 2 giờ và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,056 g, 38,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 – 9,21 (m, 1 H), 8,36 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,52 – 7,50 (m, 1 H), 7,32 – 7,28 (m, 1 H), 7,10 – 7,06 (m, 1 H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,25H), 5,07 (s, 2 H), 3,30 – 3,26 (m, 2 H), 2,70 – 2,66 (m, 2 H), 2,65 – 2,58 (m, 4H), 2,14 – 2,02 (m, 2 H), 1,86 – 1,81 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 530,2 (M^++1).

Ví dụ 227: Hợp chất 11722, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit

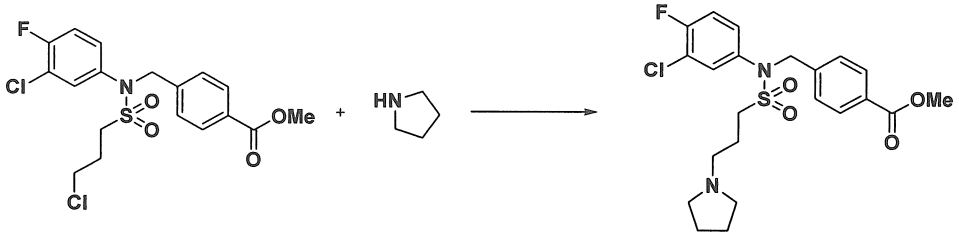
Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat



3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propan-1-sulfonamit (3,000 g, 10,484 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (2,522 g, 11,009 mmol), kali iodua (0,870 g, 5,242 mmol) và kali cacbonat (2,898 g, 20,969 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (20 ml), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 = 0-30%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-

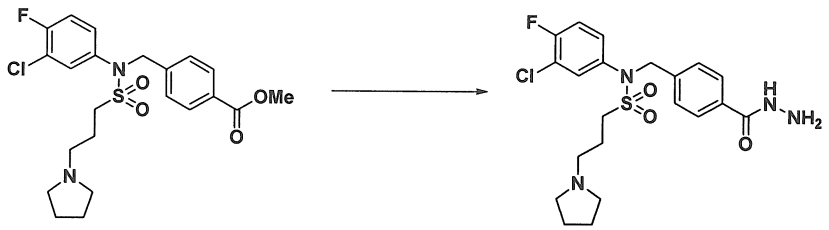
flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (4,500 g, 98,8%).

Bước 2: Metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Metyl 4-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,461 mmol), pyrolidin (0,076 ml, 0,921 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,160 ml, 0,921 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,135 g, 62,5%).

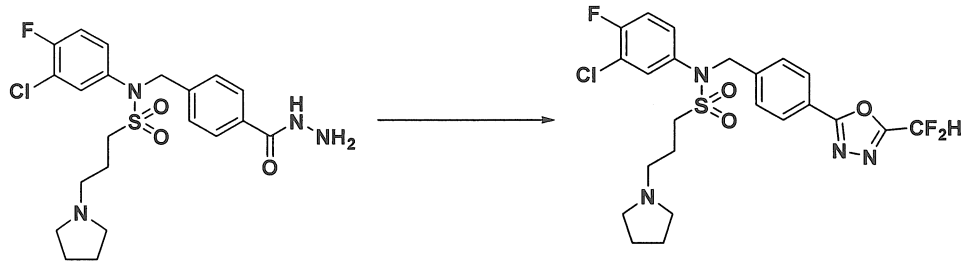
Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit



Metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,135 g, 0,288 mmol) và hydrazin monohydrat (0,420 ml, 8,636 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml),

được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit, 0,130 g, 96,3%, dầu không màu).

Bước 4: Hợp chất 11722

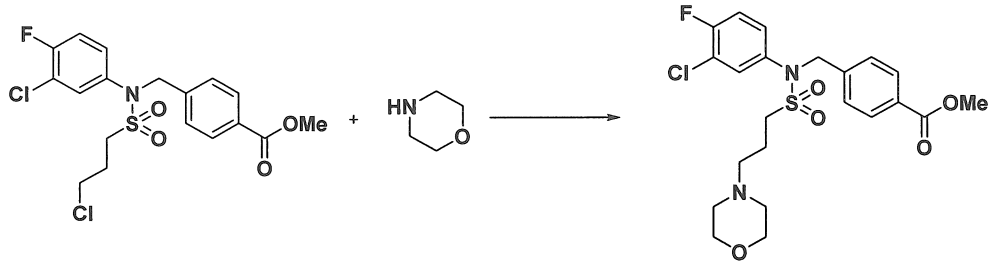


Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit (0,130 g, 0,277 mmol) và trietylamin (0,116 ml, 0,832 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,103 ml, 0,832 mmol), được khuấy ở 70°C trong 2 giờ và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,063 g, 43,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 – 8,00 (m, 2 H), 7,43 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,37 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,6 Hz), 7,18 – 7,14 (m, 1 H), 7,07 – 7,03 (m, 1 H), 7,02 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25H), 4,90 (s, 2 H), 3,23 – 3,19 (m, 2 H), 2,65 – 2,62 (m, 2 H), 2,60 – 2,50 (m, 4H), 2,13 – 2,02 (m, 2 H), 1,86 – 1,77 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 529,3 (M^++1).

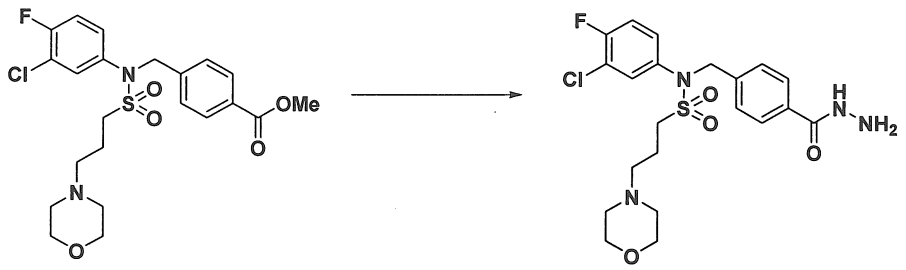
Ví dụ 228 : Hợp chất 11723, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit

Bước 1: Metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-morpholinopropyl)sunfonamido)metyl)benzoat



Metyl 4-(((3-cloro-N-(3-cloro-4-flophenyl)propyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,200 g, 0,461 mmol), morpholin (0,060 ml, 0,691 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,160 ml, 0,921 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (10 ml), được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-morpholinopropyl)sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,031 g, 13,9%).

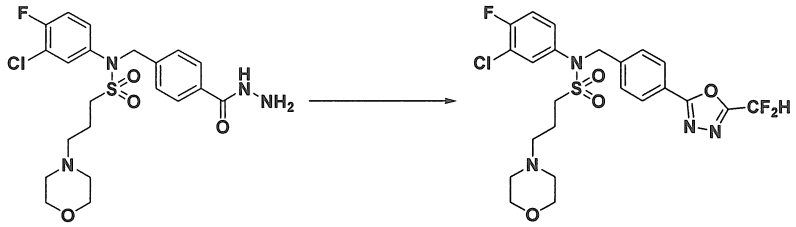
Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit



Metyl 4-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-morpholinopropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,031 g, 0,064 mmol) và hydrazin

monohydrat (0,093 ml, 1,918 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml), được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về 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-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit, 0,030 g, 96,8%, dầu không màu).

Bước 3: Hợp chất 11723

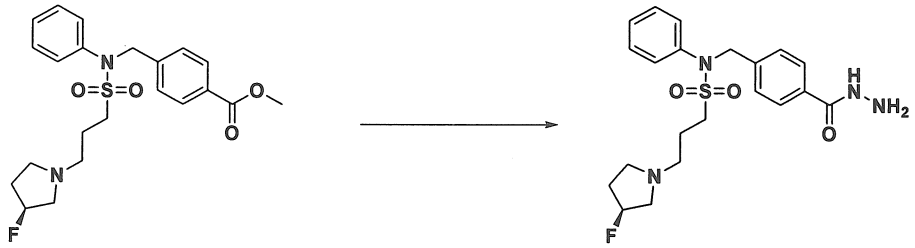


Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit (0,030 g, 0,062 mmol) và trietylamin (0,026 ml, 0,186 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,023 ml, 0,186 mmol), được khuấy ở 70°C trong 2 giờ và được làm mát về 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 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-morpholinopropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,020 g, 59,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 – 8,01 (m, 2 H), 7,44 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,37 (dd, 1 H, *J* = 6,4, 2,6 Hz), 7,18 – 7,14 (m, 1 H), 7,10 – 7,05 (m, 1 H), 7,02 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25H), 4,91 (s, 2 H), 3,83 – 3,62 (m, 4H), 3,29 – 3,18 (m, 2 H), 2,62 – 2,40 (m, 6H), 2,18 – 2,05 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 545,2 (M^++1).

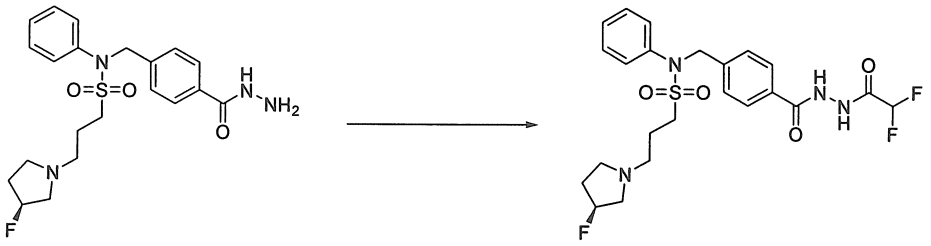
Ví dụ 229: Hợp chất 11724, (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit

Bước 1: (R)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl (R)-4-(((3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropyl)sunfonamido)metyl)benzoat (0,095 g, 0,219 mmol) và hydrazin monohydrat (0,106 ml, 2,186 mmol) trong etanol (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ thu được được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((R)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit, 0,078 g, 82,1%, dầu màu vàng).

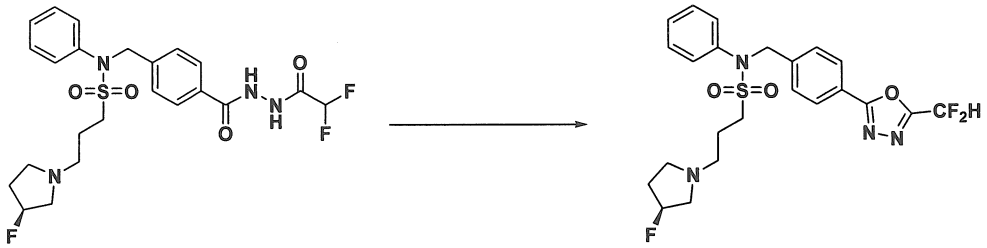
Bước 2: (R)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit



Dung dịch của (R)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,078 g, 0,180 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,045 ml, 0,359 mmol) và trietylamin (0,050 ml, 0,359 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml)

được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 (R)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,058 g, 63,0%).

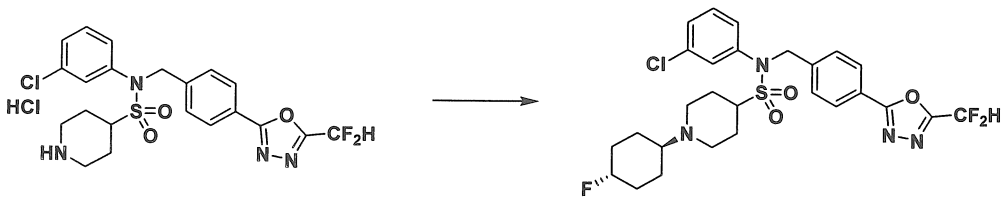
Bước 3: Hợp chất 11724



Dung dịch của (R)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit (0,058 g, 0,113 mmol), metansunfonyl clorua (0,026 ml, 0,339 mmol) và trietylamin (0,032 ml, 0,226 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp 2 pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa 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 (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenylpropan-1-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,008 g, 14,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,03 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,43 ~ 7,26 (m, 5H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,30 ~ 5,16 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,14 ~ 3,02 (m, 2 H), 2,91 ~ 2,83 (m, 1 H), 2,79 ~ 2,72 (m, 2 H), 2,63 ~ 2,57 (m, 1 H), 2,40 ~ 2,17 (m, 2 H), 2,15 ~ 2,00 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 495,3 (M^++1).

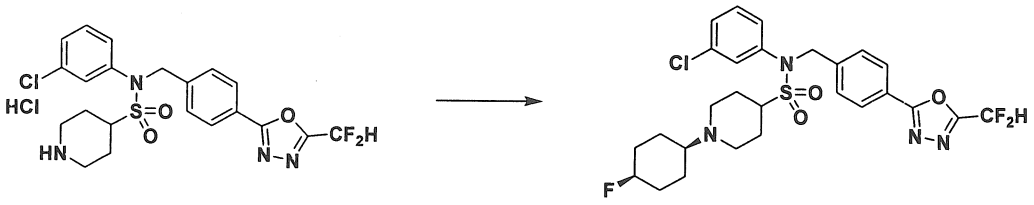
Ví dụ 230: Hợp chất 11725, N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,150 g, 0,289 mmol), 4-floxyclohexan-1-on (0,101 g, 0,866 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,101 ml, 0,578 mmol) trong diclorometan (6 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,122 g, 0,578 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 80-100%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,047 g, 27,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,57 - 7,47 (m, 3,5 H), 7,44 (m, 1 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,48 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 2,91 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,33 (m, 1 H), 2,24 - 2,14 (m, 2 H), 2,10 - 1,94 (m, 4 H), 1,77 - 1,57 (m, 4 H), 1,48 - 1,28 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 583,2 (M^++1).

Ví dụ 231: Hợp chất 11726, N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit

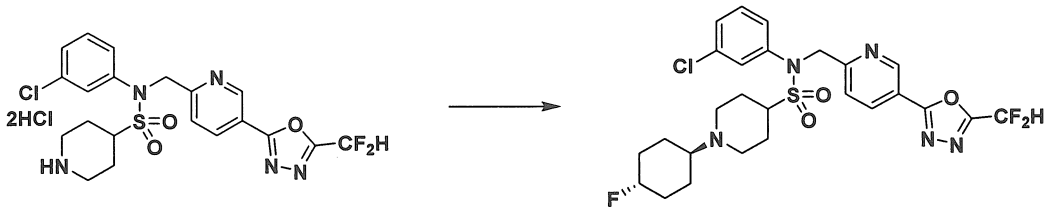


Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,150 g, 0,289 mmol), 4-

floxyclohexan-1-on (0,101 g, 0,866 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,101 ml, 0,578 mmol) trong diclorometan (6 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,122 g, 0,578 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 80-100%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 21,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,58 - 7,48 (m, 3,5 H), 7,46 (m, 1 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,76 (d, 1 H, J = 48,8 Hz), 3,28 (m, 1 H), 2,93 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,36 (m, 1 H), 2,29 - 2,15 (m, 2 H), 2,11 - 2,03 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,01 - 1,84 (m, 2 H), 1,66 (qd, 2 H, J = 12,2, 3,9 Hz), 1,60 - 1,40 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 583,3 (M^++1).

Ví dụ 232: Hợp chất 11727, N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit

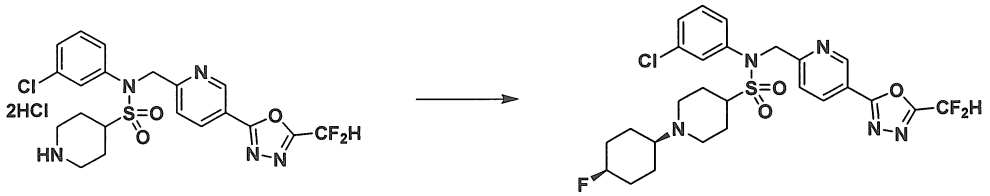


Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,100 g, 0,180 mmol), 4-floxyclohexan-1-on (0,063 g, 0,539 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,539 mmol) trong diclorometan (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,076 g, 0,359 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 80-100%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1r,4r)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 30,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,72 - 7,65 (m, 1,25 H), 7,62 (t, 1 H, J = 2,1 Hz), 7,56 (s, 0,5 H), 7,50 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,2, 1,1 Hz), 7,43 (s, 0,25 H), 7,37 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,30 (ddd, 1 H, J = 8,1, 2,1, 1,1 Hz), 5,20 (s, 2 H), 4,49 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 2,91 (d, 2 H, J = 11,2 Hz), 2,33 (m, 1 H), 2,19 (t, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,11 - 1,97 (m, 4 H), 1,77 - 1,57 (m, 4 H), 1,46 - 1,29 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 584,3 (M^++1).

Ví dụ 233: Hợp chất 11728, N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit



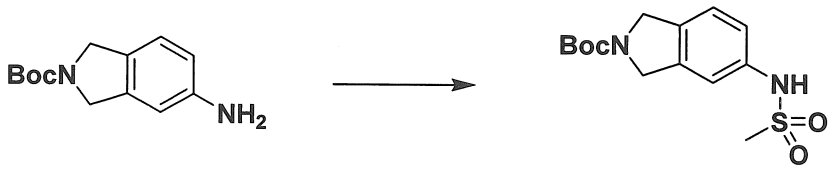
Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,100 g, 0,180 mmol), 4-floxyclohexan-1-on (0,063 g, 0,539 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,539 mmol) trong diclorometan (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,076 g, 0,359 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 80-100%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-((1s,4s)-4-floxyclohexyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,033 g, 31,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,9 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,74 - 7,67 (m, 1,25 H), 7,63 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,56 (s, 0,5 H), 7,50 (ddd, 1 H, J = 8,1, 2,2, 1,2 Hz), 7,43 (s, 0,25 H), 7,37 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,31 (ddd, 1 H, J = 8,1, 2,1, 1,1 Hz), 5,20 (s, 2 H), 4,76 (d, 1 H, J = 48,9 Hz), 3,28 (m, 1 H), 2,93 (d, 2 H, J = 11,2 Hz), 2,36 (m, 1 H), 2,29 - 2,19 (m, 2 H), 2,13 - 2,05 (m, 2 H), 1,99 - 1,87 (m, 2 H), 1,71 - 1,60 (m, 2 H), 1,60 - 1,42 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 584,2 (M^++1).

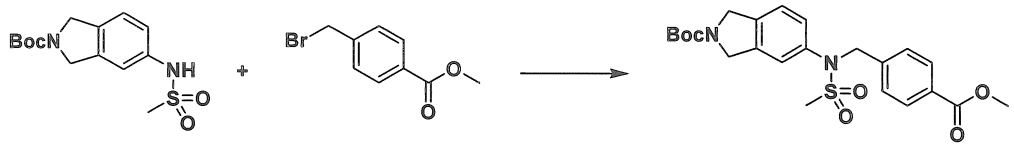
Ví dụ 234: Hợp chất 11729, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-metylisoindolin-5-yl)metansulfonamit

Bước 1: tert-butyl 5-(metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



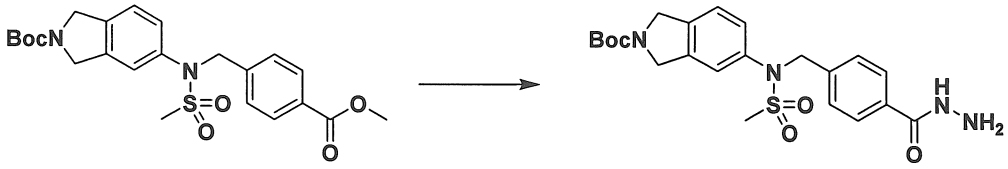
Dung dịch của tert-butyl 5-aminoisoindolin-2-cacboxylat (2,000 g, 8,536 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,661 ml, 8,536 mmol) và trietylamin (1,428 ml, 10,243 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão 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; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được tert-butyl 5-(metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,220 g, 83,3%).

Bước 2: tert-butyl 5-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



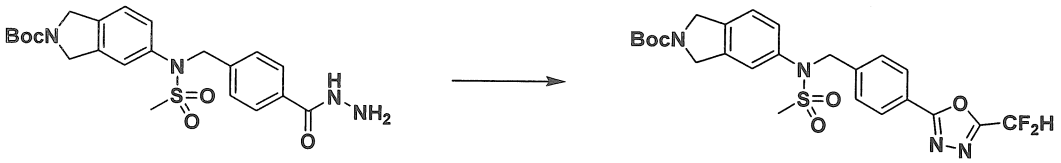
Hỗn hợp của tert-butyl 5-(metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (0,800 g, 2,561 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,763 g, 3,329 mmol), kali iodua (0,850 g, 5,122 mmol) và kali cacbonat (0,708 g, 5,122 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước 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 = 30-60%) để thu được tert-butyl 5-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,000 g, 84,8%).

Bước 3: tert-butyl 5-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



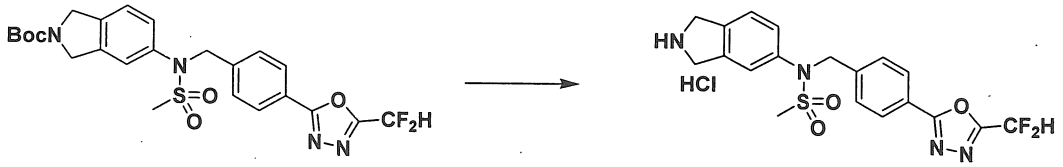
Dung dịch của tert-butyl 5-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (1,000 g, 2,171 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml)/etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (2,111 ml, 43,426 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng 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 (tert-butyl 5-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat, 0,914 g, 91,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: tert-butyl 5-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



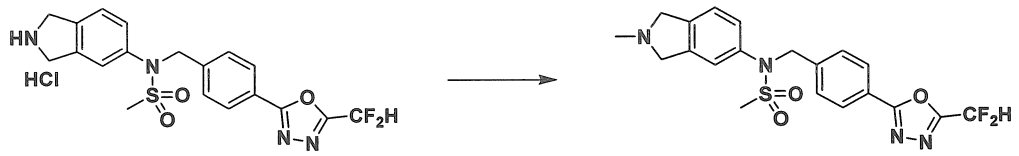
Dung dịch của tert-butyl 5-(N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (0,914 g, 1,985 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) được trộn ở 50°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,987 ml, 7,938 mmol) và trietylamin (1,383 ml, 9,923 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 20-50%) để thu được tert-butyl 5-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,963 g, 93,2%).

Bước 5: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 5-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (0,963 g, 1,850 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, 4,625 ml, 18,500 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (0,835 g, 98,8%).

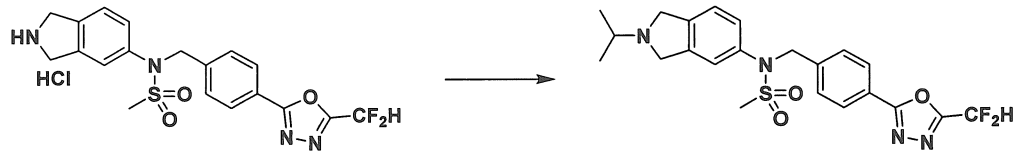
Bước 6: Hợp chất 11729



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), paraformandehit (0,016 g, 0,547 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,046 g, 0,219 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-metylisoindolin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,013 g, 27,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,67 (s, 0,25 H), 7,58 - 7,51 (m, 2,5 H), 7,41 (s, 0,25 H), 7,31 (s, 1 H), 7,24 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,19 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 435,3 (M^++1).

Ví dụ 235: Hợp chất 11730, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-isopropylisoindolin-5-yl)metansulfonamit

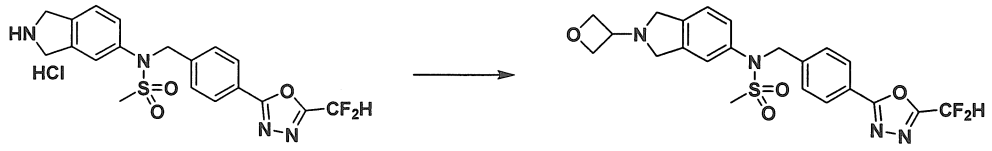


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), axeton (0,040 ml, 0,547 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,046 g, 0,219 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-isopropylisoindolin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,016 g, 31,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,60 - 7,50 (m, 2,5 H), 7,41 (s, 0,25 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26 - 7,15 (m, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 3,78 (s, 4 H), 3,14 (s, 3 H), 2,65 (p, 1 H, J = 6,2 Hz), 1,05 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 463,3 (M^++1).

Ví dụ 236: Hợp chất 11731, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)metansulfonamit

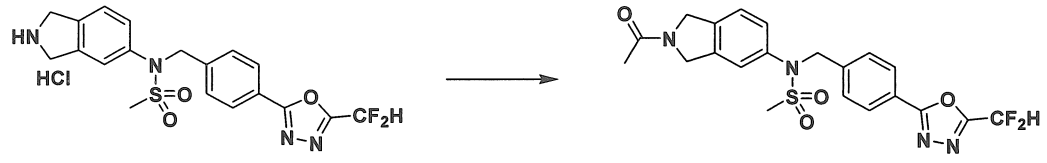


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), oxetan-3-on (0,039 g, 0,547 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,046 g, 0,219 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,027 g, 51,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,59 - 7,51 (m, 2,5 H), 7,31 (s, 0,25 H), 7,26 (s, 1 H), 7,28 - 7,15 (m, 2 H), 4,96 (s, 2

H), 4,61 (t, 2 H, J = 6,6 Hz), 4,52 (t, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,93 (p, 1 H, J = 6,1 Hz), 3,81 (s, 4 H), 3,12 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 477,3 (M^++1).

Ví dụ 237: Hợp chất 11732, N-(2-axetylisoindolin-5-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

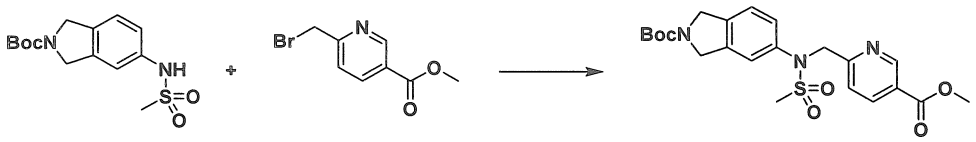


Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,023 ml, 0,328 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-(2-axetylisoindolin-5-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,038 g, 75,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,59 - 7,51 (m, 2,5 H), 7,47 - 7,36 (m, 1,25 H), 7,36 - 7,25 (m, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 4,55 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,14 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 463,3 (M^++1).

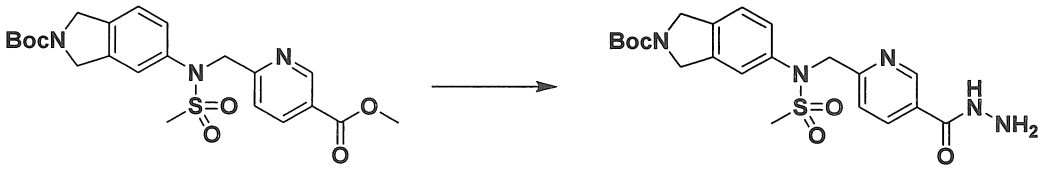
Ví dụ 238: Hợp chất 11733, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-metylisoindolin-5-yl)metansulfonamit

Bước 1: tert-butyl 5-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



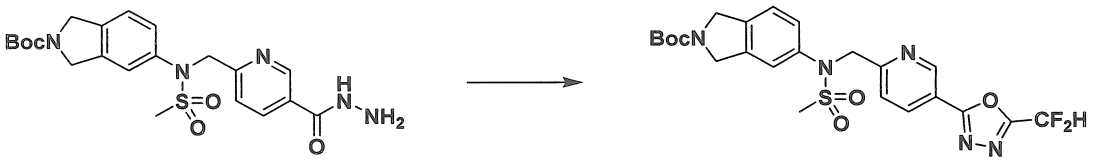
Hỗn hợp của tert-butyl 5-(metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (1,420 g, 4,546 mmol), metyl 6-(bromometyl)nicotinat (1,360 g, 5,909 mmol), kali iodua (1,509 g, 9,091 mmol) và kali cacbonat (1,256 g, 9,091 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước 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; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được tert-butyl 5-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu nâu (1,826 g, 87,0%).

Bước 2: tert-butyl 5-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



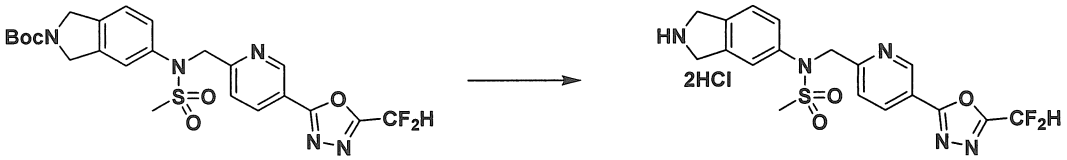
Dung dịch của tert-butyl 5-(N-((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (1,826 g, 3,956 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml)/etanol (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (3,846 ml, 79,128 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng 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 (tert-butyl 5-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat, 1,757 g, 96,2%, chất rắn màu be).

Bước 3: tert-butyl 5-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat



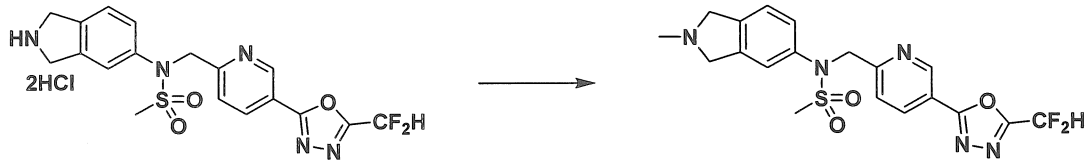
Dung dịch của tert-butyl 5-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (1,757 g, 3,807 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) được trộn ở 50°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (1,893 ml, 15,227 mmol) và trietylamin (2,653 ml, 19,034 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ và được làm mát về 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 = 30-70%) để thu được tert-butyl 5-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,518 g, 76,5%).

Bước 4: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit dihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 5-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metylsunfonamido)isoindolin-2-cacboxylat (1,518 g, 2,911 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 7,277 ml, 29,106 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và hexan (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (1,320 g, 91,7%).

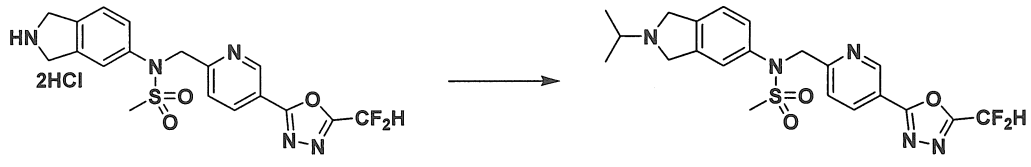
Bước 5: Hợp chất 11733



Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,101 mmol), paraformandehit (0,015 g, 0,506 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,202 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,043 g, 0,202 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-metylisoindolin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,018 g, 40,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,75 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,57 (t, 1 H, J = 51,2 Hz), 7,36 (s, 1 H), 7,28 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,20 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 5,07 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 436,0 (M^++1).

Ví dụ 239: Hợp chất 11734, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-isopropylisoindolin-5-yl)metansulfonamit

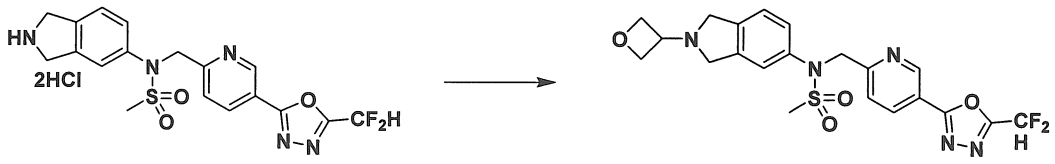


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,101 mmol), axeton (0,037 ml, 0,506 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,202 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,043 g, 0,202 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-isopropylisoindolin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,039 g, 83,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,40 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,74 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,35 (s, 1 H), 7,27 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,20 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 5,07 (s, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,66 (p, 1 H, J = 6,2 Hz), 1,06 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 464,1 (M^++1).

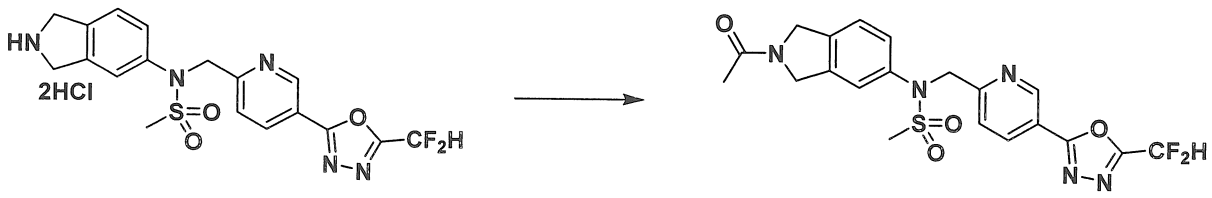
Ví dụ 240: Hợp chất 11735, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)metansulfonamit



Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,101 mmol), oxetan-3-on (0,036 g, 0,506 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,202 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,043 g, 0,202 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,012 g, 24,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 8,41 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 7,75 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz), 7,57 (t, 1 H, *J* = 51,2 Hz), 7,38 (s, 1 H), 7,30 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 7,23 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 5,08 (s, 2 H), 4,62 (t, 2 H, *J* = 6,5 Hz), 4,53 (t, 2 H, *J* = 5,7 Hz), 3,94 (p, 1 H, *J* = 6,1 Hz), 3,83 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,17 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 478,3 (M^++1).

Ví dụ 241: Hợp chất 11736, N-(2-axetylisoindolin-5-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit

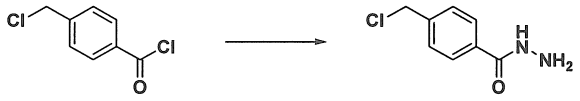


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(isoindolin-5-yl)metansulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,101 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,022 ml, 0,303 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,202 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-(2-axetylisoindolin-5-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 76,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 8,41 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,75 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 3,2 Hz), 7,70 (s, 0,25 H), 7,57 (s, 0,5 H), 7,52 - 7,42 (m, 1,25 H), 7,39 (td, 1 H, *J* = 8,0, 2,1 Hz), 7,33 (t, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 5,10 (s, 2 H), 4,78 (d, 2 H, *J* = 5,3 Hz), 4,56 (d, 2 H, *J* = 5,2 Hz), 3,19 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 464,3 (M^++1).

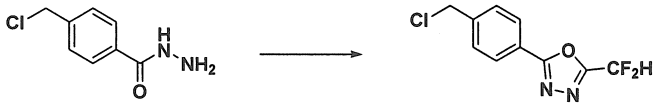
Ví dụ 242: Hợp chất 11737, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-phenyletansulfonamit

Bước 1: 4-(clorometyl)benzohydrazit



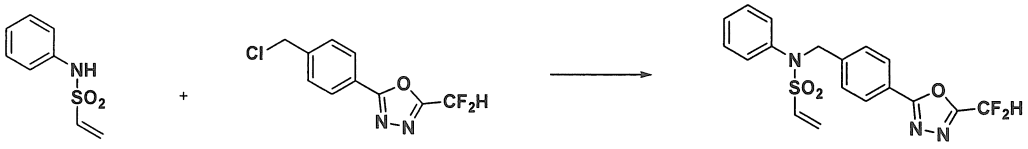
Dung dịch của 4-(clorometyl)benzoyl clorua (7,200 g, 38,087 mmol) và hydrazin (11,954 ml, 380,872 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được 4-(clorometyl)benzohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (7,000 g, 99,5%).

Bước 2: 2-(4-(clorometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



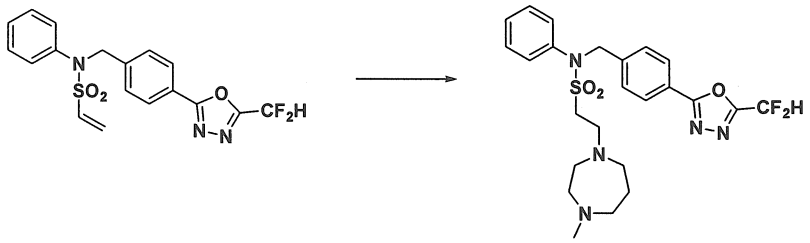
Dung dịch của 4-(clorometyl)benzohydrazit (7,300 g, 39,541 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (14,747 ml, 118,622 mmol) và trietylamin (27,556 ml, 197,703 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được 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 = 5-10%) để thu được 2-(4-(clorometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu trắng (5,012 g, 51,8%).

Bước 3: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit



Dung dịch của N-phenyletensulfonamit (0,200 g, 1,092 mmol), 2-(4-(clorometyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,267 g, 1,092 mmol), kali cacbonat (0,151 g, 1,092 mmol) và kali iodua (0,018 g, 0,109 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. 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 = 0-10%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,220 g, 51,5%).

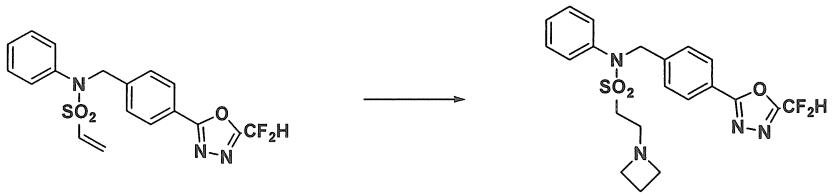
Bước 4: hợp chất 11737



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-metylhomopiperazin (0,035 ml, 0,281 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,088 ml, 0,511 mmol) trong diclorometan (5 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 sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,016 g, 12,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98(d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,54 – 7,52 (m, 2 H), 7,45 – 7,25 (m, 6 H), 5,04 (s, 2 H), 3,42 – 3,39 (m, 2 H), 2,94 – 2,90 (m, 2 H), 2,70 – 2,67 (m, 4 H), 2,57 – 2,56 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 1,71 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 507,0 (M^++1).

Ví dụ 243: Hợp chất 11738, 2-(azetidin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit

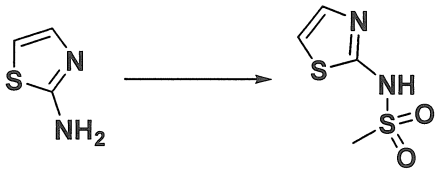


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), azetidin (0,026 g, 0,281 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,088 ml, 0,511 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 3-5%) để thu được 2-(azetidin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,045 g, 39,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,98 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,54 – 7,52 (m, 2 H), 7,44 – 7,23 (m, 6H), 5,03 (s, 2 H), 3,24 – 3,20 (m, 2 H), 3,13 (t, 4 H, J = 6,9 Hz), 2,77 – 2,73 (m, 2 H), 2,00 – 1,93 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 449,2 (M^++1).

Ví dụ 244: Hợp chất 11739, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit

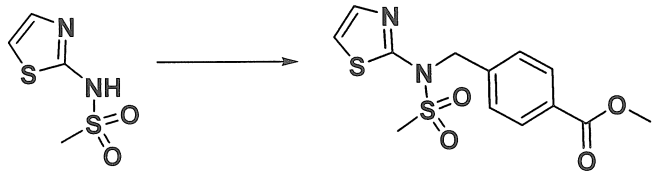
Bước 1: N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit



Dung dịch của thiazol-2-amin (0,500 g, 4,993 mmol), pyridin (0,603 ml, 7,490 mmol) và metansunfonyl clorua (0,502 ml, 6,491 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 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 axit clohydric 1 N, 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

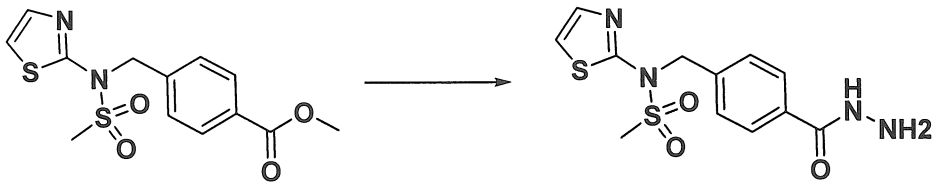
cần tinh chế thêm (N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit, 0,390 g, 43,8%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 4-((N-(thiazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



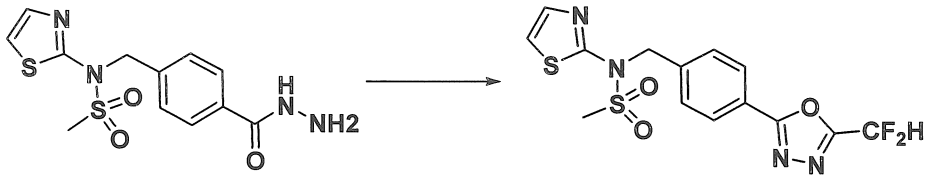
Dung dịch của N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit (0,300 g, 1,683 mmol) và kali cacbonat (0,349 g, 2,525 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (4,240 g, 1,852 mmol) và kali iodua (0,140 g, 0,842 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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 = 0-20%) để thu được metyl 4-((N-(thiazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,210 g, 38,2%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(thiazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,210 g, 0,643 mmol) và hydrazin monohydrat (0,313 ml, 6,434 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit, 0,130 g, 61,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 11739

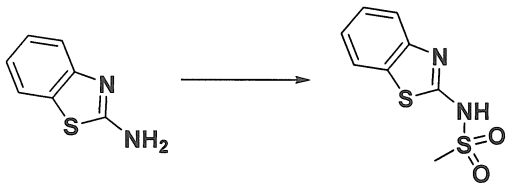


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit (0,130 g, 0,398 mmol), trietylamin (0,278 ml, 1,991 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,149 ml, 1,195 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. 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 = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(thiazol-2-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,059 g, 38,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,51 (d, 1 H, J = 3,6 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 3,6 Hz), 7,05 (s, 0,3 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,79 (s, 0,3 H), 5,28 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 387,2 (M^++1).

Ví dụ 245: Hợp chất 11740, N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit

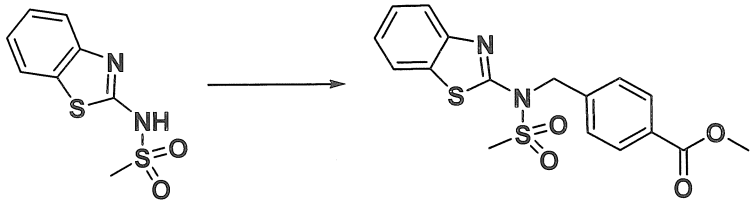
Bước 1: N-(benzo[d]thiazol-2-yl)metansulfonamit



Dung dịch của benzo[d]thiazol-2-amin (0,500 g, 3,329 mmol), pyridin (0,402 ml, 4,993 mmol) và metansunfonyl clorua (0,335 ml, 4,328 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp

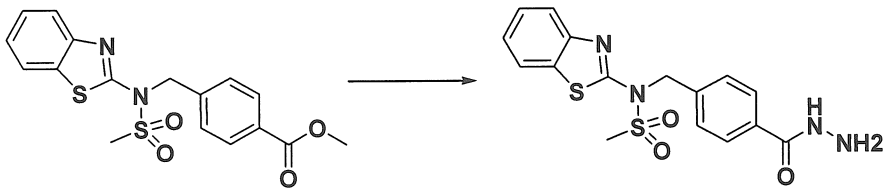
hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1 N, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(benzo[d]thiazol-2-yl)metansulfonamit, 0,390 g, 51,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: metyl 4-((N-(benzo[d]thiazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(benzo[d]thiazol-2-yl)metansulfonamit (0,250 g, 1,095 mmol) và kali cacbonat (0,227 g, 1,643 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,276 g, 1,205 mmol) và kali iodua (0,091 g, 0,548 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 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 metyl 4-((N-(benzo[d]thiazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,190 g, 46,1%).

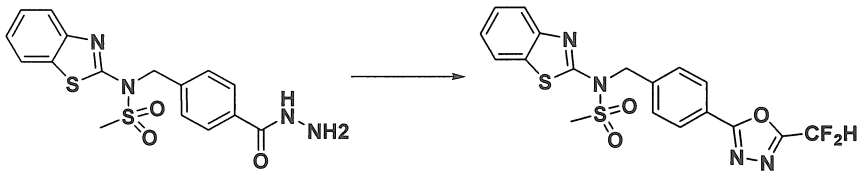
Bước 3: N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(benzo[d]thiazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,190 g, 0,505 mmol) và hydrazin monohydrat (0,245 ml, 5,047 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit, 0,090 g, 47,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 11740

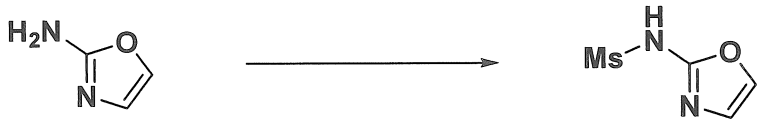


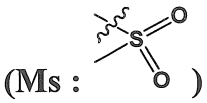
Dung dịch của N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,090 g, 0,239 mmol), trietylamin (0,167 ml, 1,195 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,089 ml, 0,717 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc 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 = 0-50%) để thu được N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,039 g, 37,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 7,86 – 7,84 (m, 1 H), 7,76 (d, 3 H, J = 7,3 Hz), 7,48 – 7,46 (m, 1 H), 7,44 – 7,32 (m, 1 H), 7,04 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,4 H), 6,79 (s, 0,2 H), 5,45 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 437,2 (M^++1).

Ví dụ 246: Hợp chất 11741, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit

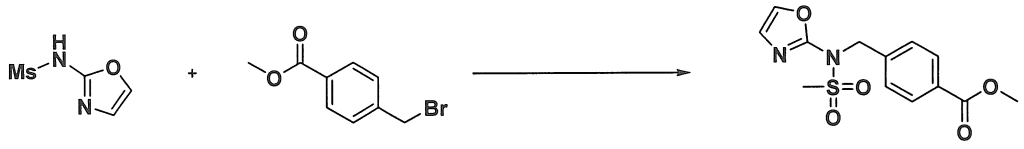
Bước 1: N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit





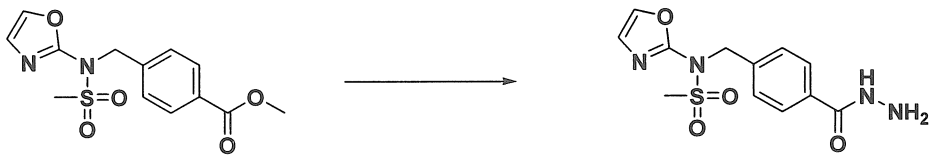
Dung dịch của oxazol-2-amin (0,300 g, 3,568 mmol), metansunfonyl clorua (0,304 ml, 3,925 mmol) và trietylamin (0,746 ml, 5,352 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu 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 = 0-50%) để thu được N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,150 g, 25,9%).

Bước 2: metyl 4-((N-(oxazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



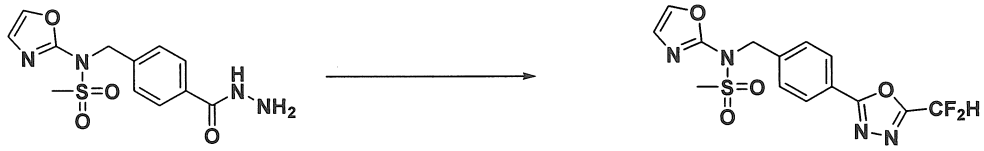
Dung dịch của N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit (0,200 g, 1,233 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,339 g, 1,480 mmol), kali cacbonat (0,205 g, 1,480 mmol) và kali iodua (0,102 g, 0,617 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn 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 = 0-50%) để thu được metyl 4-((N-(oxazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,106 g, 27,7%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(oxazol-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,106 g, 0,342 mmol) và hydrazin monohydrat (0,166 ml, 3,416 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,075 g, 70,8%).

Bước 4: Hợp chất 11741

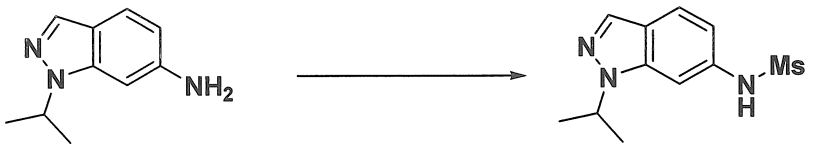


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit (0,075 g, 0,242 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,090 ml, 0,725 mmol) và trietylamin (0,101 ml, 0,725 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(oxazol-2-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,034 g, 38,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,10 (s, 1 H), 7,23 (t, 1 H, J = 51,8 Hz), 5,13 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 371,2 (M^++1).

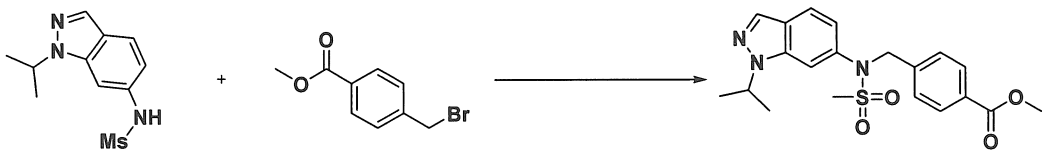
Ví dụ 247: Hợp chất 11742, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit



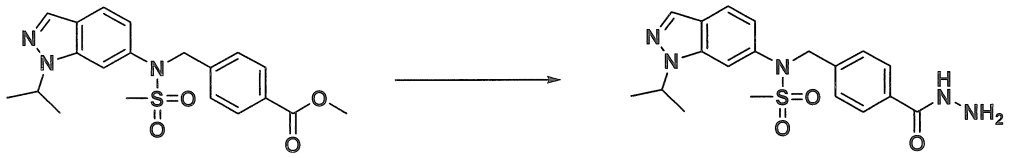
Dung dịch của 1-isopropyl-1H-indazol-6-amin (0,300 g, 1,712 mmol), metansunfonyl clorua (0,146 ml, 1,883 mmol) và trietylamin (0,358 ml, 2,568 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. 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 = 0-50%) để thu được N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,407 g, 93,8%).

Bước 2: metyl 4-((N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



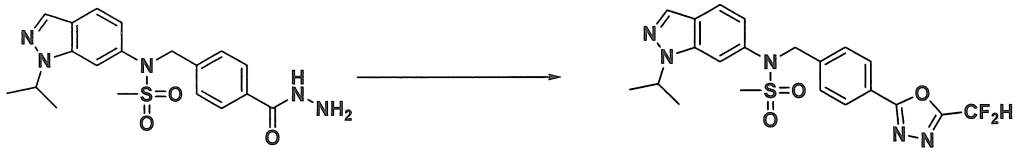
Dung dịch của N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,790 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,217 g, 0,947 mmol), kali cacbonat (0,131 g, 0,947 mmol) và kali iodua (0,066 g, 0,395 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được 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 = 0-50%) để thu được metyl 4-((N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,251 g, 79,3%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,251 g, 0,625 mmol) và hydrazin monohydrat (0,304 ml, 6,252 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,242 g, 96,6%).

Bước 4: Hợp chất 11741

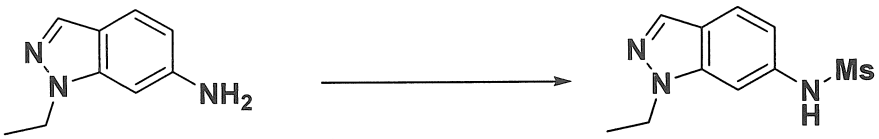


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit (0,080 g, 0,199 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,074 ml, 0,598 mmol) và trietylamin (0,083 ml, 0,598 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,075 g, 82,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,01 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,99 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,62 (s, 1 H), 7,58 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,19 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 7,22 (dd, 1 H, *J* = 8,7, 1,3 Hz), 4,93 ~ 4,87 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 1,50 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz); **LRMS** (ES) m/z 462,2 (M^++1).

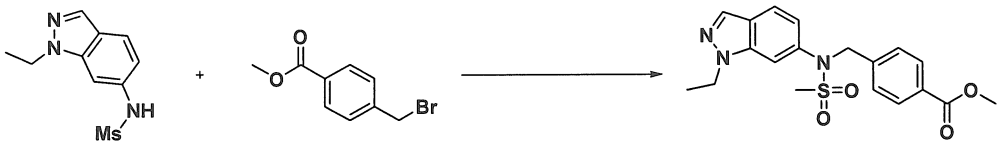
Ví dụ 248: Hợp chất 11743, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit



Dung dịch của 1-etyl-1H-indazol-6-amin (0,350 g, 2,171 mmol), metansunfonyl clorua (0,185 ml, 2,388 mmol) và trietylamin (0,454 ml, 3,257 mmol) trong diclorometan (3 ml) 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 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 = 0-50%) để thu được N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu hồng (0,508 g, 97,7%).

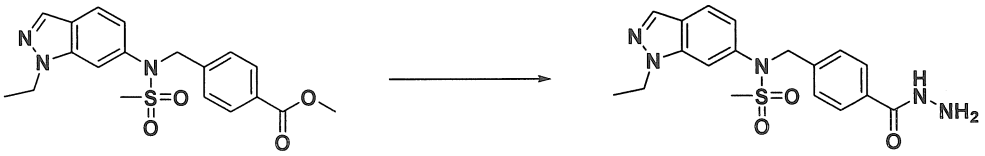
Bước 2: metyl 4-((N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,836 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,230 g, 1,003 mmol), kali cacbonat (0,139 g, 1,003 mmol) và kali iodua (0,069 g, 0,418 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 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

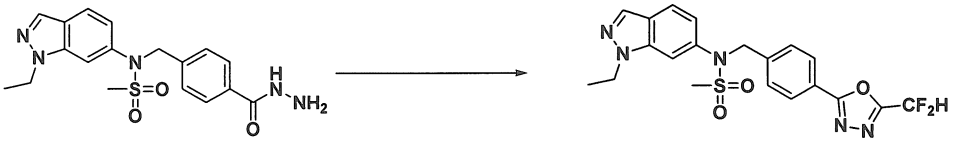
dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được metyl 4-((N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,223 g, 68,9%).

Bước 3: N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,223 g, 0,576 mmol) và hydrazin monohydrat (0,280 ml, 5,756 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,205 g, 91,8%).

Bước 4: Hợp chất 11743



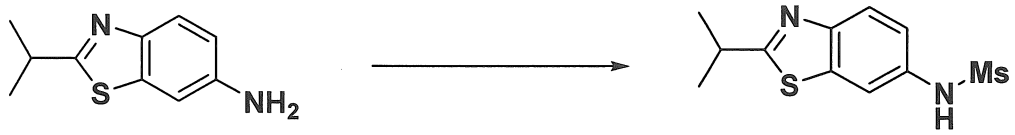
Dung dịch của N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,080 g, 0,206 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,077 ml, 0,619 mmol) và trietylamin (0,086 ml, 0,619 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,054 g, 58,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,92 (s, 1 H), 7,74 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,63 (s, 1 H), 7,59 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,19 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 7,23 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,7 Hz), 5,10 (s, 2 H), 4,42 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,13 (s, 3 H), 1,41 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 448,2 (M^++1).

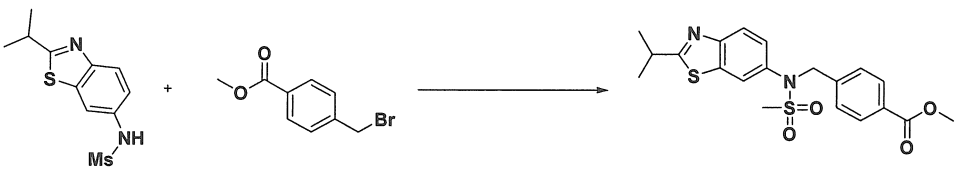
Ví dụ 249: Hợp chất 11744, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit



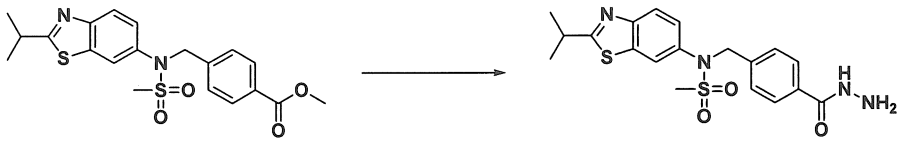
Dung dịch của 2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-amin (0,250 g, 1,300 mmol), metansunfonyl clorua (0,111 ml, 1,430 mmol) và trietylamin (0,272 ml, 1,950 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. 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 = 0-50%) để thu được N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,307 g, 87,2%).

Bước 2: metyl 4-((N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



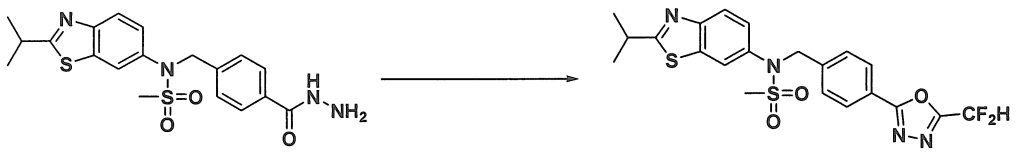
Dung dịch của N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit (0,300 g, 1,110 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,305 g, 1,332 mmol), kali cacbonat (0,184 g, 1,332 mmol) và kali iodua (0,092 g, 0,555 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được 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 = 0-50%) để thu được metyl 4-((N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu hồng (0,415 g, 89,3%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,415 g, 0,992 mmol) và hydrazin monohydrat (0,482 ml, 9,916 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,307 g, 74,0%).

Bước 4: Hợp chất 11744



Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit (0,080 g, 0,191 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,071 ml, 0,573 mmol) và trietylamin (0,080 ml, 0,573 mmol) trong

tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ và được làm mát về 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,057 g, 62,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,01 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,86 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,57 ~ 7,53 (m, 3 H), 7,19 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,07 (s, 2 H), 3,43 ~ 3,36 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 1,43 (d, 6H, J = 6,9 Hz); **LRMS** (ES) m/z 479,3 (M^++1).

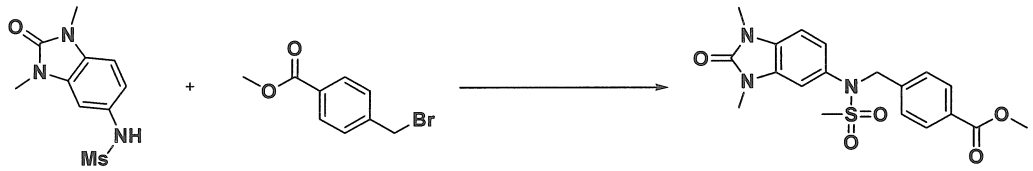
Ví dụ 250: Hợp chất 11745, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl) metansulfonamit

Bước 1: N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metansulfonamit



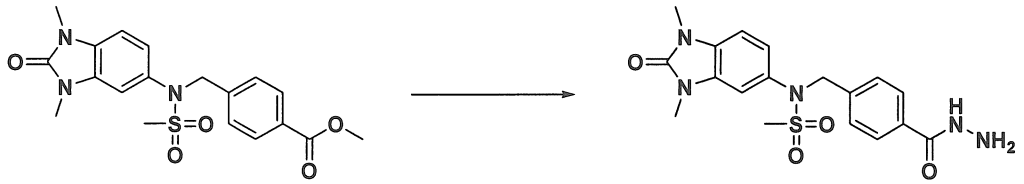
Dung dịch của 5-amino-1,3-dimetyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,350 g, 1,975 mmol), metansunfonyl clorua (0,168 ml, 2,173 mmol) và trietylamin (0,413 ml, 2,963 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 0-50%) để thu được N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu hồng (0,432 g, 85,6%).

Bước 2: metyl 4-((N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,783 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,215 g, 0,940 mmol), kali cacbonat (0,130 g, 0,940 mmol) và kali iodua (0,065 g, 0,392 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 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 = 0-50%) để thu được metyl 4-((N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,291 g, 92,1%).

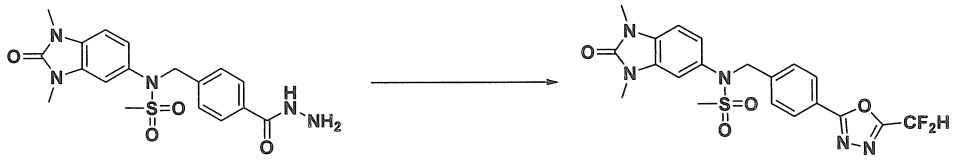
Bước 3: N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,291 g, 0,721 mmol) và hydrazin monohydrat (0,351 ml, 7,213 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-(4-

(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,188 g, 64,5%).

Bước 4: Hợp chất 11745

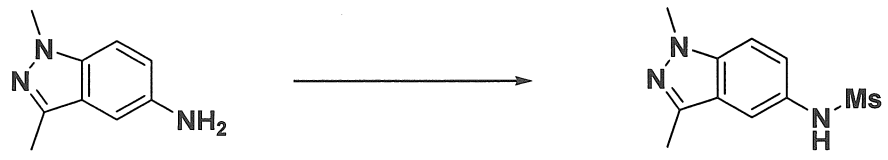


Dung dịch của N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,080 g, 0,198 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,074 ml, 0,595 mmol) và trietylamin (0,083 ml, 0,595 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ và được làm mát về 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl) metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,083 g, 90,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,20 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 7,19 ~ 7,15 (m, 2 H), 7,06 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 5,01 (s, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 464,2 (M^++1).

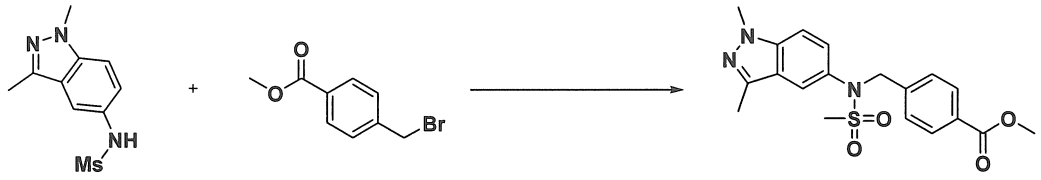
Ví dụ 251: Hợp chất 11746, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metansulfonamit



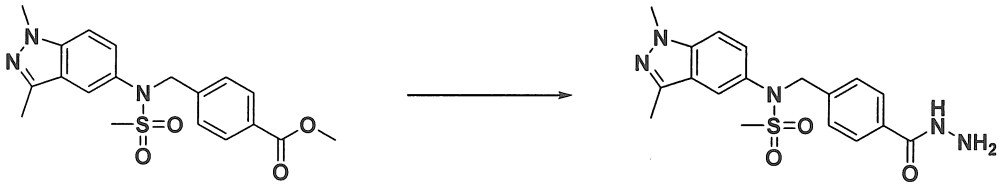
Dung dịch của 1,3-dimetyl-1H-indazol-5-amin (0,250 g, 1,551 mmol), metansunfonyl clorua (0,132 ml, 1,706 mmol) và trietylamin (0,324 ml, 2,326 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. 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 = 0-50%) để thu được N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,220 g, 59,3%).

Bước 2: metyl 4-((N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



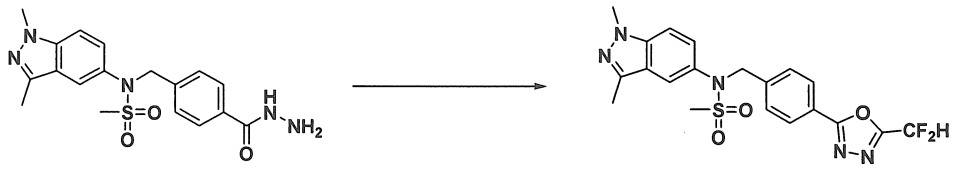
Dung dịch của N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metansulfonamit (0,250 g, 1,045 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,287 g, 1,254 mmol), kali cacbonat (0,173 g, 1,254 mmol) và kali iodua (0,087 g, 0,522 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được 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 = 0-50%) để thu được metyl 4-((N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,341 g, 84,2%).

Bước 3: N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,341 g, 0,880 mmol) và hydrazin monohydrat (0,428 ml, 8,801 mmol) trong etanol (3 ml) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về 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 với natri bicacbonat (5 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,280 g, 82,0%).

Bước 4: Hợp chất 11746

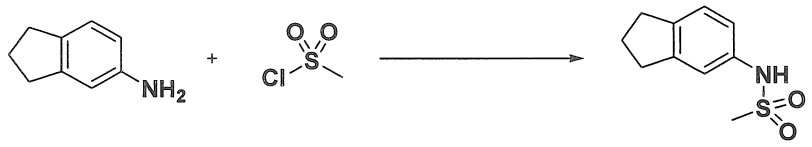


Dung dịch của N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)metansulfonamit (0,080 g, 0,206 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,077 ml, 0,619 mmol) và trietylamin (0,086 ml, 0,619 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết 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; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-indazol-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 84,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,75 (s, 1 H), 7,54 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,42 ~ 7,37 (m, 2 H), 7,19 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,04 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 448,3 (M^++1).

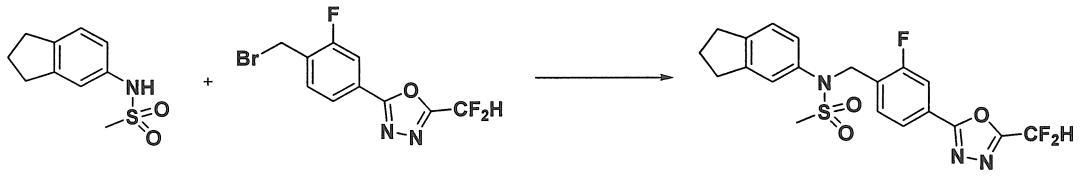
Ví dụ 252 : Hợp chất 11747, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)metansulfonamit



Dung dịch của 2,3-dihydro-1H-inden-5-amin (0,500 g, 3,754 mmol) và pyridin (0,605 ml, 7,508 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,320 ml, 4,129 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 M 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 N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,660 g, 83,2%).

Bước 2: Hợp chất 11747

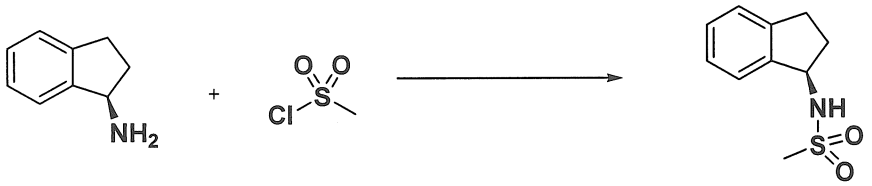


N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,947 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,320 g, 1,041 mmol), kali cacbonat (0,262 g, 1,893 mmol) và kali iodua (0,047 g, 0,284 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (10 ml) rồi tiếp đó được 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; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,240 g, 58,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 – 7,84 (m, 1 H), 7,73 – 7,66 (m, 2 H), 7,17 – 7,15 (m, 2 H), 7,05 – 7,02 (m, 1 H), 7,03 (s, 0,25H), 6,89 (s, 0,5 H), 6,76 (s, 0,25H), 4,98 (s, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,88 – 2,83 (m, 4H), 2,11 – 1,02 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 438,1 (M^++1).

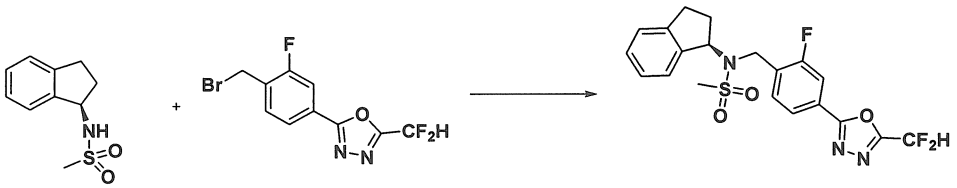
Ví dụ 253 : Hợp chất 11748, (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit

Bước 1: (R)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit



Dung dịch của (R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (0,500 g, 3,754 mmol) và pyridin (0,605 ml, 7,508 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,320 ml, 4,129 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 M 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 = 0-50%) để thu được (R)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,407 g, 51,3%).

Bước 2: Hợp chất 11748



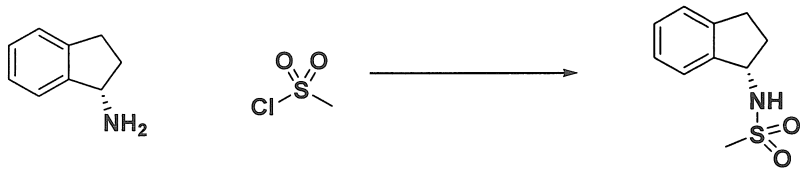
(R)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,947 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,320 g, 1,041 mmol), kali cacbonat (0,262 g, 1,893 mmol) và kali iodua (0,047 g, 0,284 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (10 ml) rồi tiếp đó 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; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,017 g, 4,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 – 7,81 (m, 1 H), 7,72 – 7,68 (m, 1 H), 7,57 (dd, 1 H, J = 10,2, 1,6 Hz), 7,21 – 7,14 (m, 3 H), 7,07 – 7,04 (m, 1 H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25H), 5,62 – 5,58 (m, 1 H), 4,43 – 4,29 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,98 – 2,81 (m, 2 H), 2,54 – 2,45 (m, 1 H), 2,06 – 1,97 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 438,3 (M^++1).

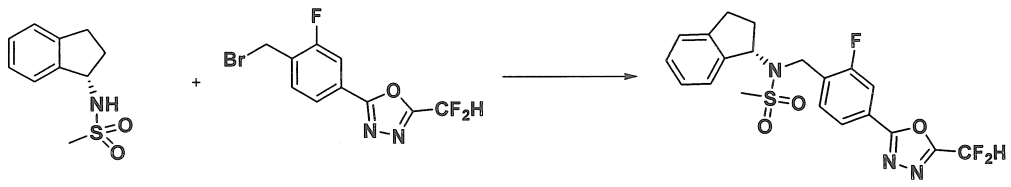
Ví dụ 254 : Hợp chất 11749, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit

Bước 1: (S)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit



Dung dịch của (S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (0,500 g, 3,754 mmol) và pyridin (0,605 ml, 7,508 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,320 ml, 4,129 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 M 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 = 0-50%) để thu được (S)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,542 g, 68,3%).

Bước 2: Hợp chất 11749

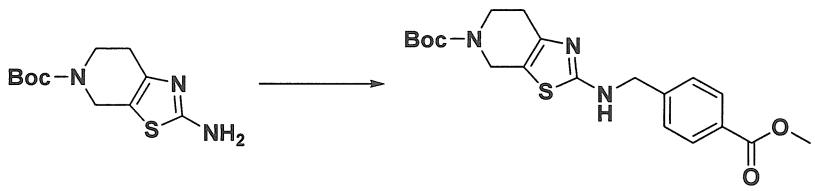


(S)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit (0,200 g, 0,947 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,320 g, 1,041 mmol), kali cacbonat (0,262 g, 1,893 mmol) và kali iodua (0,047 g, 0,284 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (10 ml) rồi tiếp đó 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; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,011 g, 2,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 – 7,81 (m, 1 H), 7,72 – 7,68 (m, 1 H), 7,59 – 7,56 (m, 1 H), 7,21 – 7,18 (m, 2 H), 7,16 – 7,15 (m, 1 H), 7,07 – 7,04 (m, 1 H), 7,03 (s, 0,25H), 6,90 (s, 0,5 H), 6,77 (s, 0,25H), 5,62 – 5,59 (m, 1 H), 4,43 – 4,29 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,98 – 2,81 (m, 2 H), 2,54 – 2,45 (m, 1 H), 2,06 – 1,97 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 438,2 (M^++1).

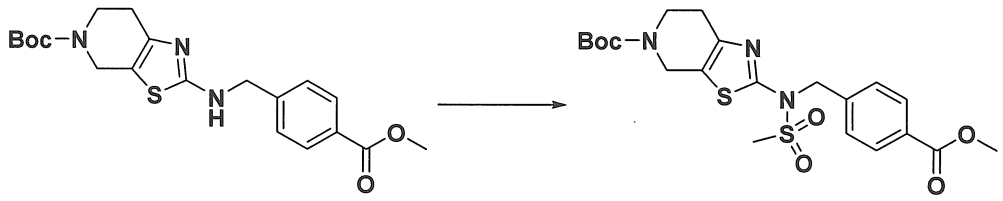
Ví dụ 255: Hợp chất 11750, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metansulfonamit

Bước 1: tert-butyl 2-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)amino)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat



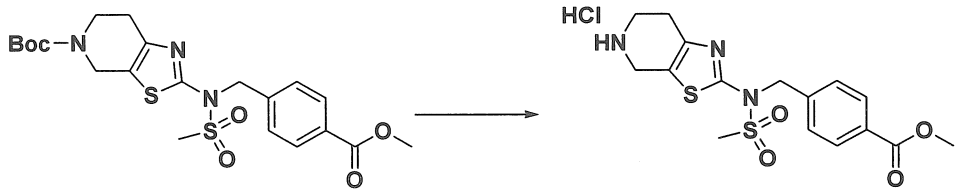
Dung dịch của tert-butyl 2-amino-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat (0,500 g, 1,958 mmol), metyl 4-formylbenzoat (0,354 g, 2,154 mmol) và axit axetic (0,135 ml, 2,350 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,830 g, 3,916 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl 2-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)amino)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 44,3%).

Bước 2: tert-butyl 2-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat



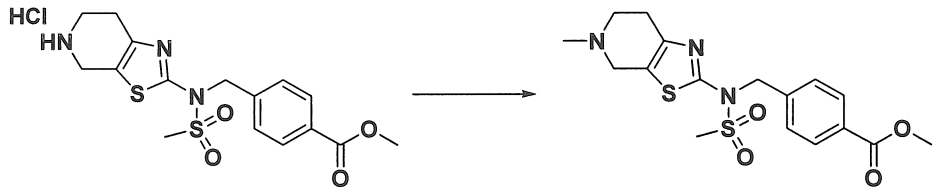
Dung dịch của tert-butyl 2-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)amino)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat (0,170 g, 0,421 mmol), TEA (0,056 g, 0,548 mmol), N,N-dimetylpyridin-4-amin (0,005 g, 0,042 mmol) và metansunfonyl clorua (0,039 ml, 0,506 mmol) trong diclorometan(10 ml) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ và được làm mát về 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 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được tert-butyl 2-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 54,2%).

Bước 3: metyl 4-((N-(4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



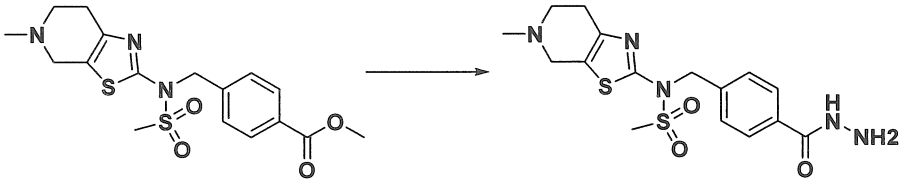
Dung dịch của tert-butyl 2-(N-(4-(methoxycacbonyl)benzyl)metylsunfonamido)-6,7-dihydrothiazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat (0,110 g, 0,228 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,114 ml, 0,457 mmol) trong diclorometan(10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô 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 4-((N-(4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,089 g, 93,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: metyl 4-((N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat



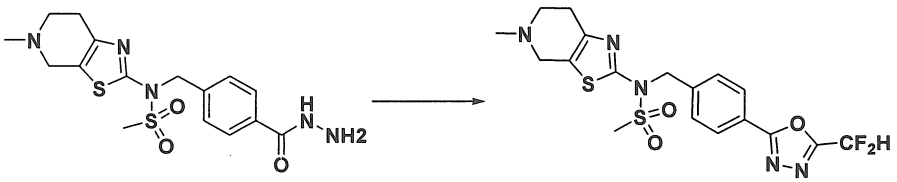
Dung dịch của metyl 4-((N-(4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,089 g, 0,213 mmol), paraformandehit (0,013 g, 0,426 mmol) và axit axetic (0,015 ml, 0,256 mmol) trong (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,090 g, 0,426 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ 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-((N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,073 g, 86,7%).

Bước 5: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metansulfonamit



Dung dịch của metyl 4-((N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metylsunfonamido)metyl)benzoat (0,035 g, 0,088 mmol) và hydrazin monohydrat (0,043 ml, 0,885 mmol) trong etanol (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, được làm mát về 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 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metansulfonamit, 0,021 g, 60,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: Hợp chất 11750

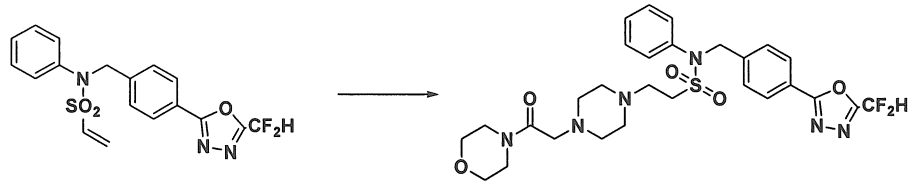


Dung dịch của N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metansulfonamit (0,038 g, 0,096 mmol), TEA (0,049 g, 0,480 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,050 g, 0,288 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt 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 = 0-40%) để

thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 22,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, 2 H, J = 6,7 Hz), 7,63 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,05 (s, 0,2 H), 6,92 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,3 H), 5,19 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,84 – 2,78 (m, 4 H), 2,49 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 456,3 (M^++1).

Ví dụ 256: Hợp chất 11751, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-morpholino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(morpholin-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)etan-1-on (0,109 g, 0,511 mmol) và N-,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-morpholino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,015 g, 9,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 – 8,02 (m, 2 H), 7,46 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,36 – 7,28 (m, 5 H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,00 (s, 2 H), 3,77 – 3,66 (m, 6 H), 3,69 – 3,59 (m, 2 H), 3,58 – 3,51 (m, 4 H), 3,36 – 3,31 (m, 2 H), 3,11 – 3,06 (m, 2 H), 2,87 – 2,82 (m, 6H)); **LRMS** (ES) m/z 605,2 (M^++1).

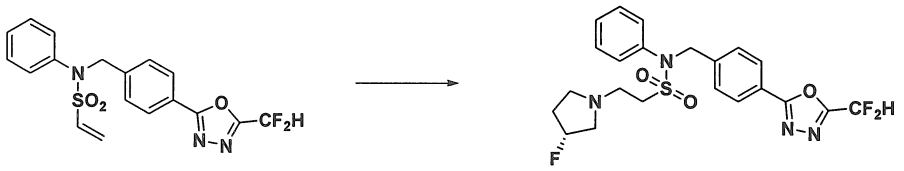
Ví dụ 257: Hợp chất 11752, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(1,4-oxazepan-4-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), homomorpholin hydroclorua (0,070 g, 0,511 mmol) và N-,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(1,4-oxazepan-4-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,017 g, 13,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 – 8,02 (m, 2 H), 7,47 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,38 – 7,27 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,99 (s, 2 H), 3,84 – 3,71 (m, 4 H), 3,40 – 3,31 (m, 2 H), 3,17 – 3,09 (m, 2 H), 2,86 – 2,75 (m, 4 H), 2,00 – 1,97 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 493,1 (M^++1).

Ví dụ 258: Hợp chất 11753, (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

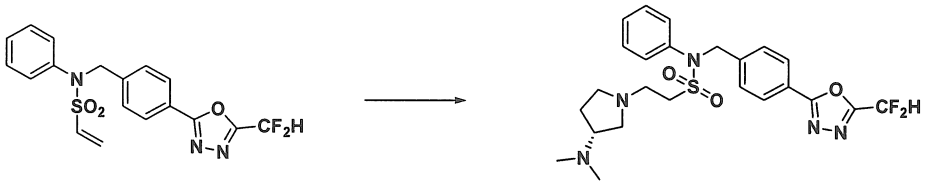


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (R)-(-)3-flopyrolidin hydroclorua (0,064 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,089 g, 72,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 – 7,97 (m, 2 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,34 – 7,23 (m, 5H), 6,90 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,23 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,32 – 3,30 (m, 2 H), 3,07 – 2,95 (m, 4 H), 2,70 – 2,63 (m, 1 H), 2,42 – 2,41 (m, 1 H), 2,23 – 2,18 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 481,3 (M^++1).

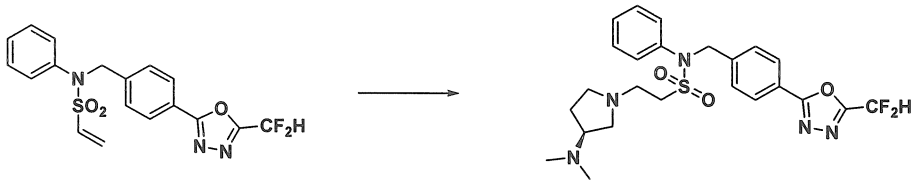
Ví dụ 259: Hợp chất 11754, (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (R)-(+)-3-(dimetylamino)pyrolidin dihydroclorua (0,096 g, 0,511 mmol) và N-,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,082 g, 63,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,33 – 7,24 (m, 5 H), 6,90 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,28 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 3,05 – 2,98 (m, 2 H), 2,97 – 2,90 (m, 2 H), 2,78 - 2,59 (m, 2 H), 2,47 (m, 1 H), 2,27 (s, 6 H), 2,06 – 1,98 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 506,4 (M^++1).

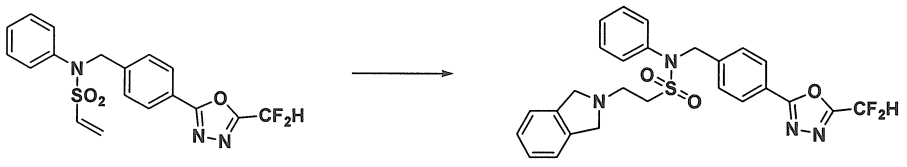
Ví dụ 260: Hợp chất 11755, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (S)-(-)-3-dimetylaminopyrolidin dihydroclorua (0,096 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 92,9%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 – 7,01 (m, 2 H), 7,46 – 7,44 (m, 2 H), 7,34 – 7,26 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,28 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 3,05 – 3,00 (m, 2 H), 2,98 – 2,84 (m, 1 H), 2,84 – 2,79 (m, 1 H), 2,74 – 2,68 (m, 1 H), 2,65 – 2,59 (m, 1 H), 2,55 – 2,50 (m, 1 H), 2,29 (s, 6 H), 2,08 – 1,99 (m, 1 H), 1,85 – 1,77 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 506,3 (M^++1).

Ví dụ 261: Hợp chất 11756, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(isoindolin-2-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

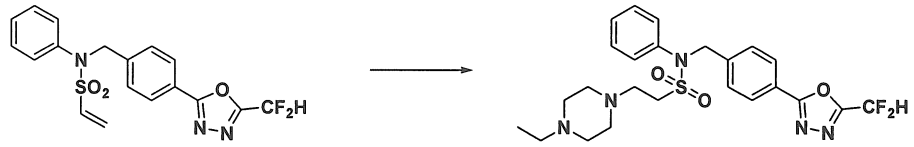


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), isoindolin (0,061 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(isoindolin-2-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 24,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,35 – 7,24 (m, 5H),), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,01 (s, 2 H), 4,11 (s, 4 H), 3,51 – 3,46 (dd, 1 H, J = 9,1, 5,7 Hz), 3,37 – 3,32 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 511,3 (M^++1).

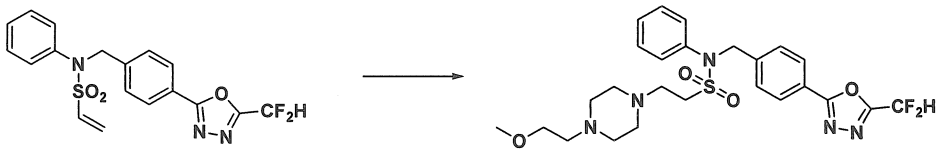
Ví dụ 262: Hợp chất 11757, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-etylpiperazin (0,061 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 24,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 – 8,02 (m, 2 H), 7,46 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,35 – 7,28 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,30 – 3,28 (m, 2 H), 2,98 – 2,96 (m, 2 H), 2,66 – 2,57 (m, 10 H), 1,19 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 506,1 (M^++1).

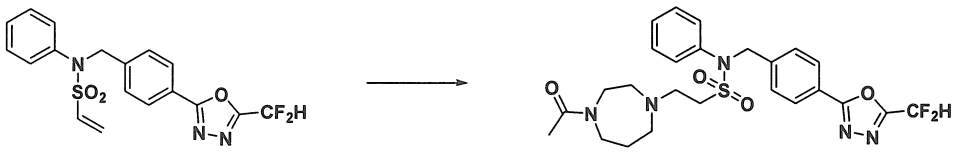
Ví dụ 263: Hợp chất 11758, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-methoxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(2-methoxyetyl)piperazin (0,074 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-methoxyetyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 29,2%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 – 8,00 (m, 2 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,34 – 7,26 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,55 (t, 3 H, J = 5,5 Hz), 3,36 (s, 3 H), 3,29 – 3,27 (m, 2 H), 2,94 – 2,93 (m, 2 H), 2,65 – 2,60 (m, 10 H); **LRMS** (ES) m/z 536,4 (M^++1).

Ví dụ 264: Hợp chất 11759, 2-(4-axetyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

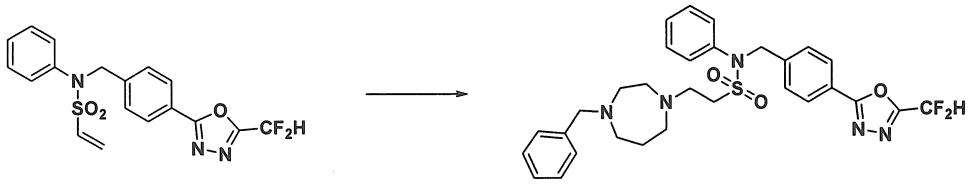


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), N-axetylhomopiperazin (0,073 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn

hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-axetyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 23,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 – 8,00 (m, 2 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,36 – 7,27 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,68 – 3,66 (m, 1 H), 3,64 – 3,59 (m, 1 H), 3,56 – 3,51 (m, 2 H), 3,36 – 3,33 (m, 1 H), 3,32 – 3,27 (m, 1 H), 3,13 – 3,07 (m, 2 H), 2,79 – 2,66 (m, 4 H), 2,11 – 2,09 (m, 3 H), 1,97 (m, 1 H), 1,88 – 1,87 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 534,3 (M^++1).

<u>Ví dụ 265: Hợp chất 11760,</u> <u>2-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit</u>

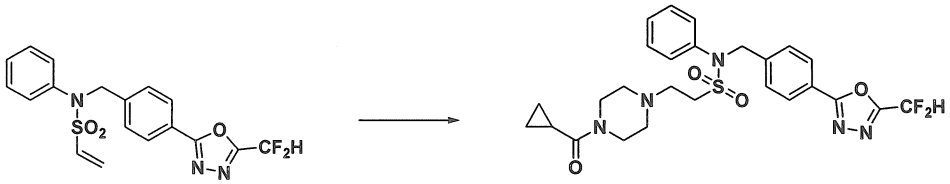


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-Benzylhomopiperazin (0,097 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 21,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 – 7,98 (m, 2 H), 7,47 – 7,44 (m, 2 H), 7,38 – 7,28 (m, 10 H),), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,30 – 3,28

(m, 2 H), 3,13 – 3,11 (m, 2 H), 2,85 – 2,80 (m, 8H), 1,96 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 582,4 (M^++1).

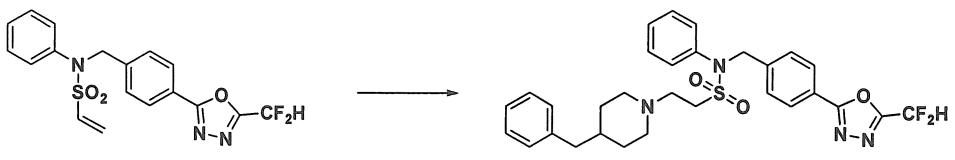
Ví dụ 266: Hợp chất 11761, 2-(4-(xyclopropancacbonyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(xyclopropylcacbonyl)piperazin (0,079 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-(xyclopropancacbonyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,034 g, 24,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 – 8,02 (m, 2 H), 7,47 – 7,45 (m, 2 H), 7,36 – 7,30 (m, 2 H), 7,33 – 7,275 (m, 3 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,77 (m, 2 H), 3,73 – 3,71 (m, 2 H), 3,40 – 3,35 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 3,01 – 2,99 (m, 2 H), 2,63 – 2,55 (m, 4 H), 1,75 – 1,71 (tt, 1 H, J = 8,0, 4,7 Hz), 1,01 – 0,99 (m, 2 H), 0,81 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 546,0 (M^++1).

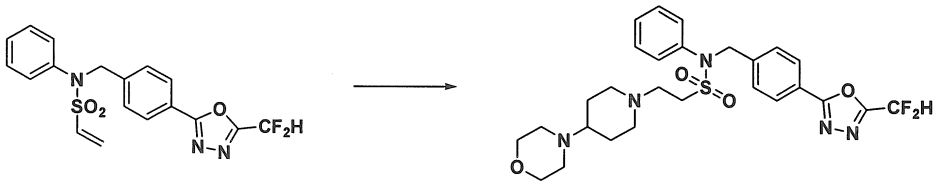
Ví dụ 267: Hợp chất 11762, 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-benzylpiperidin (0,090 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,042 g, 29,0%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 – 8,02 (m, 2 H), 7,46 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,36 – 7,14 (m, 10H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,30 – 3,28 (m, 2 H), 2,90 – 2,88 (m, 4 H), 2,58 – 2,57 (m, 2 H), 2,04 – 2,01 (m, 2 H), 1,71 – 1,69 (m, 2 H), 1,57 – 1,5\6 (m, 1 H), 1,34 – 1,32 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 567,0 (M^++1).

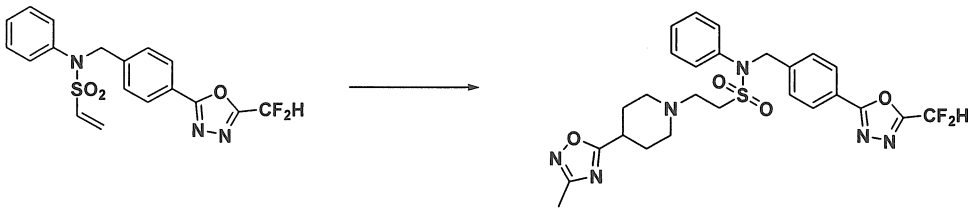
Ví dụ 268: Hợp chất 11763, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-morpholinopiperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-morpholinopiperidin (0,087 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-morpholinopiperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 76,7%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 – 8,00 (m, 2 H), 7,45 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,34 – 7,26 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 4,96 (d, 2 H), 3,75 (t, 4 H, *J* = 4,6 Hz), 3,29 – 3,27 (m, 2 H), 2,97 – 2,95 (dt, 2 H, *J* = 11,3, 3,4 Hz), 2,90 – 2,88 (m, 2 H), 2,58 (t, 4 H, *J* = 4,7 Hz), 2,23 – 2,22 (m, 1 H), 2,10 – 2,07 (td, 1 H, *J* = 11,8, 2,3 Hz), 1,90 – 1,86 (dt, 1 H, *J* = 12,8, 3,0 Hz), 1,61 – 1,55 (td, 1 H, *J* = 12,1, 3,7 Hz); **LRMS** (ES) m/z 562,1 (M^++1),

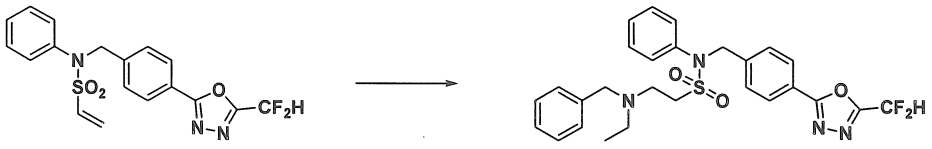
Ví dụ 269: Hợp chất 11764, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin (0,085 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,115 g, 80,6%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 – 8,00 (m, 2 H), 7,46 – 7,45 (m, 2 H), 7,34 – 7,27 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,33 – 3,31 (m, 2 H), 2,96 – 2,93 (m, 5 H), 2,38 (s, 3 H), 2,29 – 2,27 (m, 2 H), 2,15 – 2,13 (m, 2 H), 1,98 – 1,93 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 559,3 (M^++1).

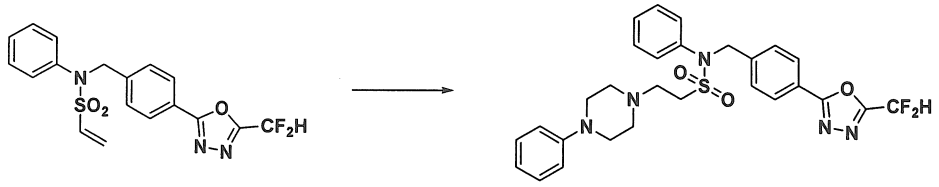
Ví dụ 270: Hợp chất 11765, 2-(benzyl(etyl)amino)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), N-etylbenzylamin (0,069 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(benzyl(etyl)amino)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,018 g, 13,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 – 7,93 (m, 2 H), 7,45 – 7,24 (m, 10H), 7,34 – 7,21 (m, 2 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,82 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 3,26 (m, 2 H), 3,05 – 3,02 (m, 2 H), 2,64 – 2,59 (m, 2 H), 1,13 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); **LRMS** (ES) m/z 527,4 (M^++1).

Ví dụ 271: Hợp chất 11766, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit

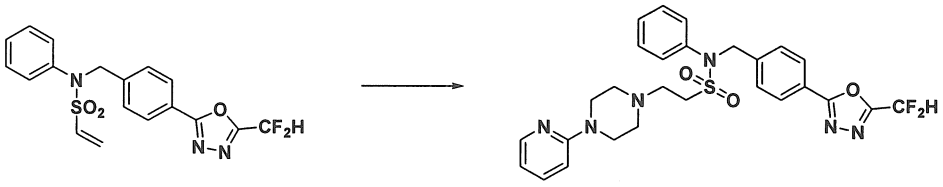


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-phenylpiperazin (0,083 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,021 g, 14,8%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 – 7,97 (m, 2 H), 7,49 – 7,41 (m, 2 H), 7,38 – 7,28 (m, 8 H), 7,00 – 6,88 (m, 2 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,01 (s, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 3,32 – 3,25 (m, 4 H), 3,09 – 3,05 (m, 2 H), 2,91 – 2,80 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 555,1 (M^++1).

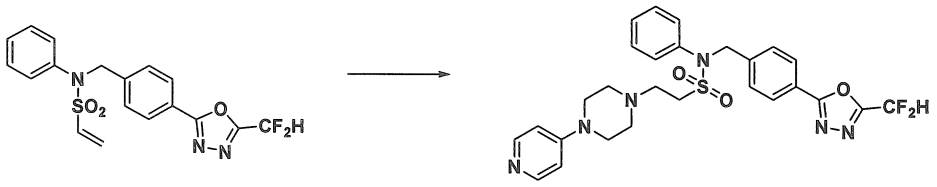
Ví dụ 272: Hợp chất 11767, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(2-pyridyl)piperazin (0,083 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,025 g, 17,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 – 8,16 (m, 1 H), 8,04 – 7,97 (m, 2 H), 7,51 (m, 1 H), 7,49 – 7,38 (m, 2 H), 7,41 – 7,25 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 6,70 – 6,68 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 3,67 (t, 4 H, J = 5,0 Hz), 3,44 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 3,04 (dd, 2 H, J = 8,8, 6,1 Hz), 2,27 – 2,67 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 555,2 (M^++1).

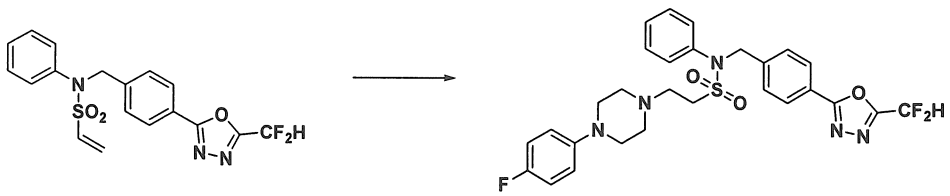
Ví dụ 273: Hợp chất 11768, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(4-pyridyl)piperazin (0,083 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,023 g, 16,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 – 8,26 (m, 2 H), 8,04 – 8,02 (m, 2 H), 7,47 – 7,45 (m, 2 H), 7,38 – 7,28 (m, 5 H), 6,92 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 6,78 – 6,73 (m, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 3,46 (t, 4 H, J = 5,1 Hz), 3,35 – 3,31 (m, 2 H), 2,99 – 2,96 (m, 2 H), 2,71 – 2,63 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 555,2 (M^++1).

Ví dụ 274: Hợp chất 11769, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

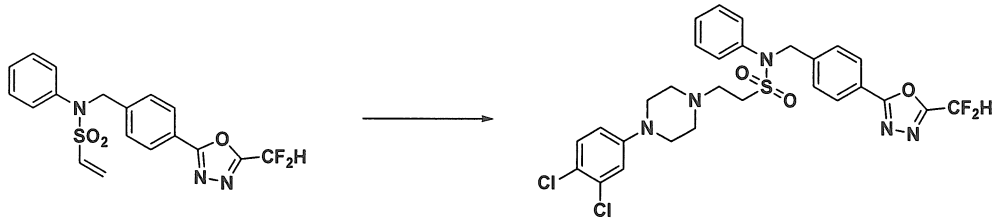


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(4-flophenyl)piperazin dihydroclorua

(0,129 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 75,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ8,02 – 7,97 (m, 2 H), 7,46 – 7,42 (m, 2 H), 7,36 – 7,23 (m, 5 H), 6,98 – 6,93 (m, 2 H), 6,91 – 6,85 (m, 3 H), 5,00 (s, 2 H), 3,36 – 3,34 (m, 2 H), 3,16 – 3,15 (m, 4 H), 3,01 – 2,99 (m, 2 H), 2,69 – 2,68 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 572,1 (M^++1).

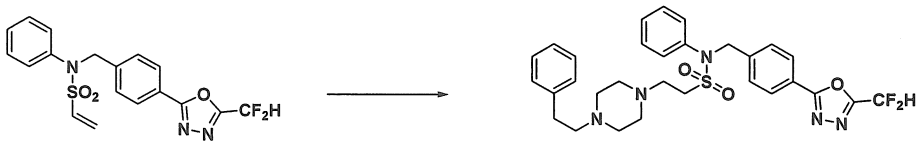
Ví dụ 275: Hợp chất 11770, 2-(4-(3,4-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(3,4-dichlorophenyl)piperazin (0,118 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-(3,4-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,087 g, 54,8%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 – 7,98 (m, 2 H), 7,47 – 7,43 (m, 2 H), 7,36 – 7,25 (m, 6H), 6,99 (s, 1 H), 6,92 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 6,75 – 6,74 (dd, 2 H, *J* = 8,9, 2,9 Hz), 4,99 (s, 2 H), 3,39 – 3,37 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 3,23 – 3,22 (t, 4 H, *J* = 5,0 Hz), 3,02 – 3,00 (m, 2 H), 2,69 – 2,65 (t, 2 H, *J* = 4,8 Hz); **LRMS** (ES) m/z 622,3 (M^++1).

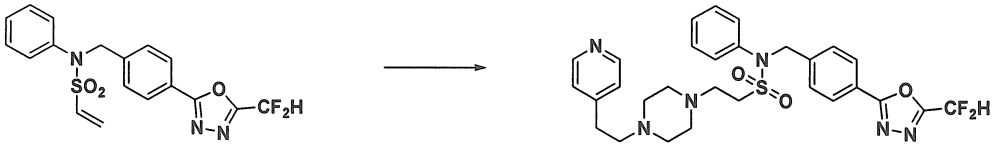
Ví dụ 276: Hợp chất 11771, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-phenetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(2-phenyletyl)piperazin (0,097 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-phenetylpiperazin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 67,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 – 7,98 (m, 2 H), 7,47 – 7,43 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,37 – 7,21 (m, 10 H), 6,91 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,32 – 3,30 (m, 2 H), 2,97 – 2,95 (m, 2 H), 2,86 – 2,83 (m, 2 H), 2,67 – 2,61 (m, 10H); **LRMS** (ES) m/z 582,4 (M^++1)

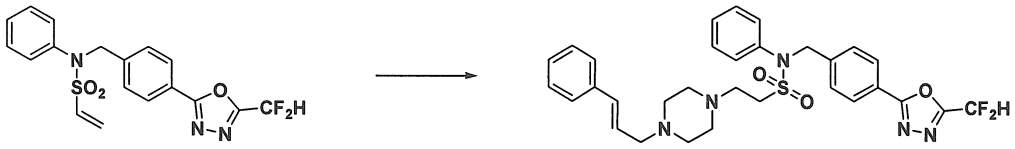
Ví dụ 277: Hợp chất 11772, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-(2-(pyridin-4-yl)etyl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1-(2-pyridin-4-yl-etyl)piperazin (0,098 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(4-(2-(pyridin-4-yl)etyl)piperazin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 73,9%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 – 8,45 (m, 2 H), 8,01 – 7,99 (m, 2 H), 7,44 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,33 – 7,26 (m, 5 H), 7,15 – 7,14 (m, 2 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,30 – 3,28 (m, 2 H), 2,94 – 2,92 (m, 2 H), 2,83 – 2,81 (dd, 2 H, J = 9,5, 6,4 Hz), 2,67 – 2,58 (m, 10 H); **LRMS** (ES) m/z 583,1 (M^++1).

Ví dụ 278: Hợp chất 11773, 2-(4-cinnamylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

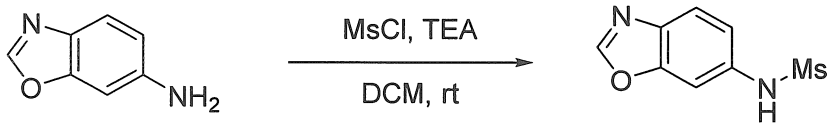


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), Trans-1-cinnamyl piperazin (0,103 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-cinnamylpiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 79,1%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 – 7,97 (m, 2 H), 7,47 – 7,42 (m, 2 H), 7,40 – 7,36 (m, 2 H), 7,33 – 7,30 (s, 3 H), 7,36 – 7,21 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 6,57 – 6,52 (dd, 1 H, *J* = 15,9, 1,5 Hz), 6,31 – 6,24 (dt, 1 H, *J* = 15,9, 6,8 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,31 – 3,29 (m, 2 H), 3,20 – 3,19 (dd, 2 H, *J* = 6,9, 1,4 Hz), 2,95 – 2,93 (m, 2 H), 2,58 (m, 8 H); **LRMS** (ES) m/z 594,2 (M^++1).

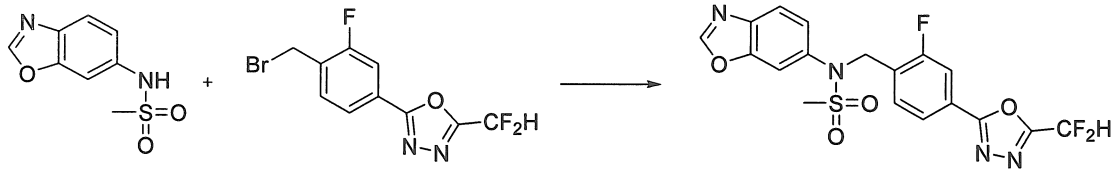
Ví dụ 279: Hợp chất 11774, N-(benzo[d]oxazol-6-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(benzo[d]oxazol-6-yl)metansulfonamit



Dung dịch của benzo[d]oxazol-6-amin (0,500 g, 3,727 mmol), metansunfonyl clorua (0,317 ml, 4,100 mmol) và trietylamin (0,779 ml, 5,591 mmol) trong diclorometan (3 ml) 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 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 = 0-50%) để thu được N-(benzo[d]oxazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu tía (0,351 g, 44,4%),

Bước 2: Hợp chất 11774



Dung dịch của N-(benzo[d]oxazol-6-yl)metansulfonamit (0,030 g, 0,141 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,052 g, 0,170 mmol), kali cacbonat (0,039 g, 0,283 mmol) và kali iodua (0,012 g, 0,071 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 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 = 0-50%) để thu được N-(benzo[d]oxazol-6-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,040 g, 64,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,50 (s, 1 H), 7,86 ~ 7,69 (m, 5H), 7,51 (dd, 1 H, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,21 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,14 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 439,2 (M^++1).

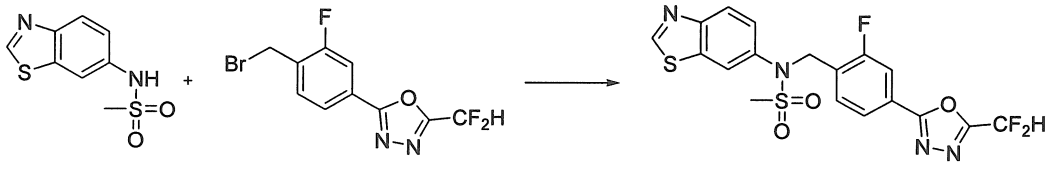
Ví dụ 280: Hợp chất 11775, N-(benzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit

Bước 1: N-(benzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit



Dung dịch của benzo[d]thiazol-6-amin (0,500 g, 3,329 mmol), metan sunfonyl clorua (0,283 ml, 3,662 mmol) và trietyl amin (0,696 ml, 4,993 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn 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 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 = 0-50%) để thu được N-(benzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu tím nhạt (0,320 g, 42,1%).

Bước 2: Hợp chất 11775



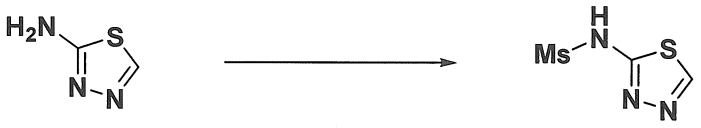
Dung dịch của N-(benzo[d]thiazol-6-yl)metansulfonamit (0,020 g, 0,088 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,032 g,

0,105 mmol), kali cacbonat (0,024 g, 0,175 mmol) và kali iodua (0,007 g, 0,044 mmol) trong N, N-dimetylmetanamit (2 ml) được trộn 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 = 0-50%) để thu được N-(benzo[d]thiazol-6-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,021 g, 52,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9,27 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H, *J* = 1,9 Hz), 8,04 (d, 1 H, *J* = 8,7 Hz), 7,84 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,1 Hz), 7,74 ~ 7,70 (m, 2 H), 7,63 (dd, 1 H, *J* = 8,7, 2,0 Hz), 7,20 (t, 1 H, *J* = 51,6 Hz), 5,16 (s, 2 H), 3,14 (s, 3 H) ; **LRMS** (ES) m/z 445,2 (M^++1).

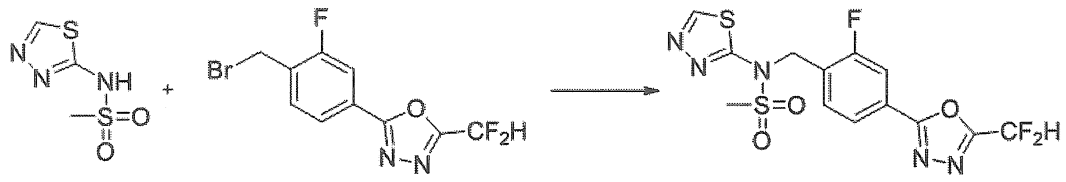
Ví dụ 281: Hợp chất 11776, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)metansulfonamit

Bước 1: N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)metansulfonamit



Dung dịch của 1,3,4-thiadiazol-2-amin (0,300 g, 2,966 mmol), metansunfonyl clorua (0,253 ml, 3,263 mmol) và trietylamin (0,620 ml, 4,450 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn 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 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 = 0-50%) để thu được N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)metansulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,382 g, 71,8%).

Bước 2: Hợp chất 11776

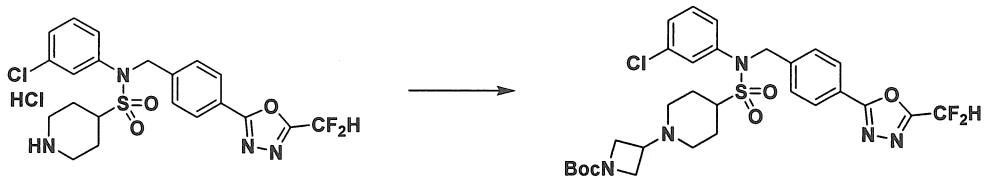


Dung dịch của N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)metansulfonamit (0,030 g, 0,167 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,062 g, 0,201 mmol), kali cacbonat (0,046 g, 0,335 mmol) và kali iodua (0,014 g, 0,084 mmol) trong N, N-dimetylmetanamit (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 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 = 0-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)metansulfonamit dưới dạng dầu màu vàng (0,027 g, 39,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,64 (s, 1 H), 8,00 ~ 7,99 (m, 2 H), 7,62 ~ 7,57 (m, 1 H), 7,24 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,55 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H) ; **LRMS** (ES) m/z 406,1 (M^++1).

Ví dụ 282: Hợp chất 11777 , N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-etylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

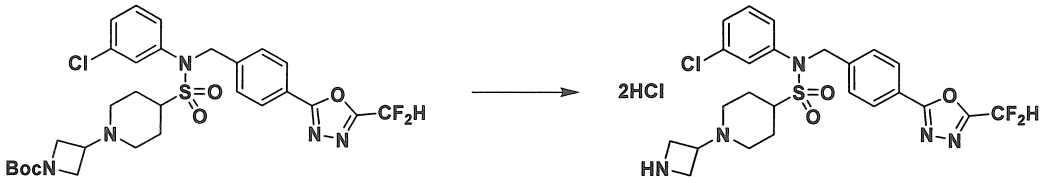
Bước 1: tert-butyl 3-(4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,760 g, 1,463 mmol), tert-butyl 3-oxoazetidin-1-cacboxylat (0,752 g, 4,390 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,510 ml, 2,927 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri

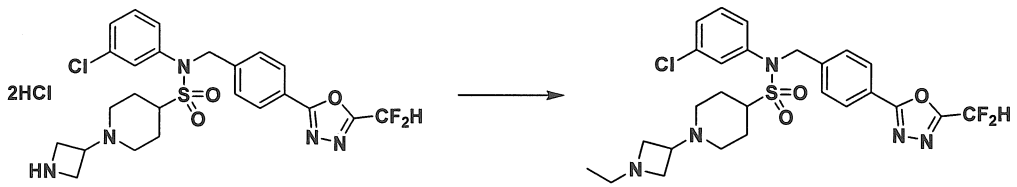
triaxetoborohydrua (0,620 g, 2,927 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g, etyl axetat/hexan = 60-90%) để thu được tert-butyl 3-(4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,795 g, 85,1%).

Bước 2: 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 3-(4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (0,795 g, 1,246 mmol) trong 1,4-dioxan (6 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 3,115 ml, 12,458 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,752 g, 98,8%).

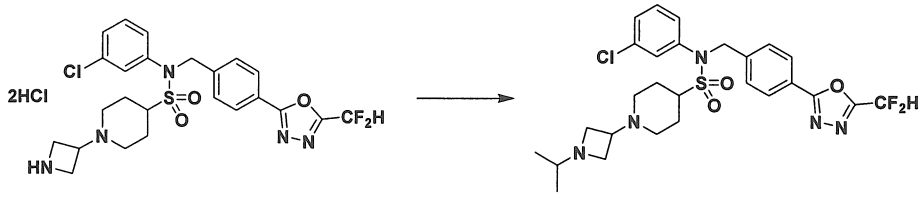
Bước 3: Hợp chất 11777



Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,082 mmol), axetandehit (0,023 ml, 0,409 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,043 ml, 0,246 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-etylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,021 g, 45,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,54 (s, 0,5 H), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,44 (m, 1 H), 7,41 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,65 - 3,55 (m, 2 H), 3,34 (m, 1 H), 3,09 (s, 2 H), 2,97 (q, 1 H, J = 6,6 Hz), 2,82 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,70 - 2,61 (m, 2 H), 2,07 (d, 2 H, J = 12,2 Hz), 1,91 - 1,81 (m, 2 H), 1,74 - 1,61 (m, 2 H), 0,97 - 0,90 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); **LRMS** (ES) m/z 566,1 (M^++1).

Ví dụ 283: Hợp chất 11778 , N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-isopropylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

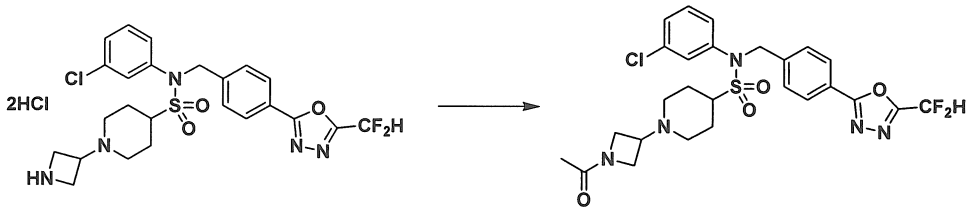


Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,082 mmol), axeton (0,030 ml, 0,409 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,043 ml, 0,246 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-isopropylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,026 g, 54,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,53 (s, 0,5 H), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,44 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,2, 1,2 Hz), 7,41 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,1, 1,2 Hz), 5,11 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,10 (m, 1 H), 2,93 - 2,73 (m, 5 H), 2,34 (m, 1 H), 2,11 - 2,03 (m, 2 H), 1,89 - 1,78 (m, 2 H), 1,67 (qd, 2 H, J = 11,9, 3,7 Hz), 0,86 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 580,1 (M^++1).

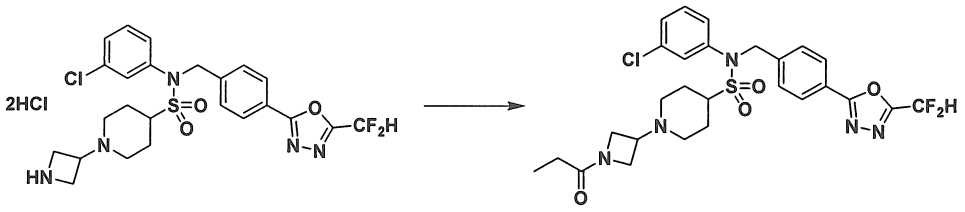
Ví dụ 284: Hợp chất 11779, 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,082 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,017 ml, 0,246 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,057 ml, 0,327 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,030 g, 63,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,56 (t, 1 H, *J* = 2,1 Hz), 7,53 (s, 0,5 H), 7,51 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,45 (ddd, 1 H, *J* = 8,0, 2,1, 1,2 Hz), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 7,28 (ddd, 1 H, *J* = 8,0, 2,0, 1,1 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,62 (dd, 1 H, *J* = 9,9, 5,1 Hz), 3,37 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,89 (t, 2 H, *J* = 12,8 Hz), 2,09 (d, 2 H, *J* = 11,9 Hz), 1,96 - 1,83 (m, 2 H), 1,79 - 1,66 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 580,3 (M^++1).

Ví dụ 285: Hợp chất 11780 , N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-propionylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit



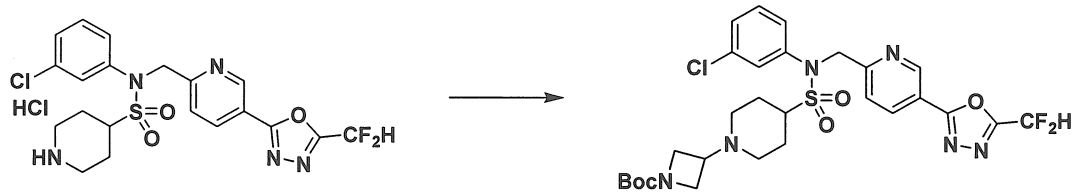
Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,082 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với propionyl clorua (0,021 ml, 0,246 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,057 ml, 0,327 mmol), 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-propionylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,029 g, 59,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,56 (t, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,53 (s, 0,5 H), 7,51 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,45 (ddd, 1 H, *J* = 8,1, 2,1, 1,2 Hz), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 7,29 (ddd, 1 H, *J* = 8,0, 2,0, 1,1 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,07 (t, 1 H, *J* = 9,7 Hz), 3,90 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,62 (dd, 1 H, *J* = 9,8, 5,1 Hz), 3,37 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,94 - 2,83 (m, 2 H), 2,13 -

2,01 (m, 4 H), 1,88 (q, 2 H, J = 10,9 Hz), 1,70 (q, 2 H, J = 12,1 Hz), 0,95 (t, 3 H, J = 7,5 Hz); **LRMS** (ES) m/z 594,3 (M^++1).

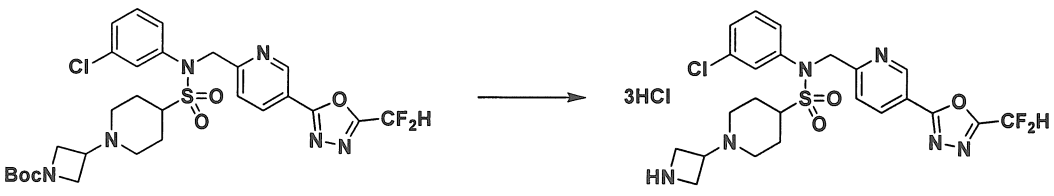
Ví dụ 286: Hợp chất 11781 , N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-isopropylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: tert-butyl 3-(4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



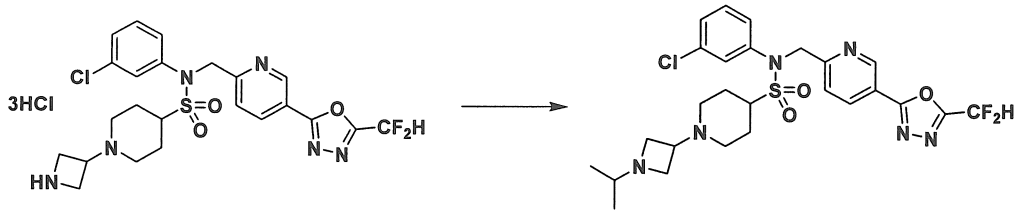
Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,490 g, 0,880 mmol), tert-butyl 3-oxoazetidin-1-cacboxylat (0,452 g, 2,640 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,460 ml, 2,640 mmol) trong diclorometan (15 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,373 g, 1,760 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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, etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được tert-butyl 3-(4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,386 g, 68,6%).

Bước 2: 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 3-(4-(N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (0,386 g, 0,604 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, 2,265 ml, 9,059 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,372 g, 95,0%).

Bước 3: Hợp chất 11781

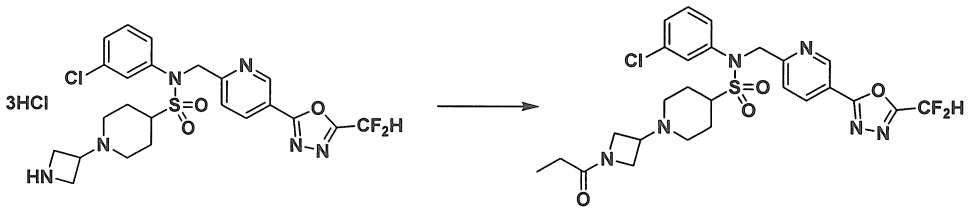


Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua (0,050 g, 0,077 mmol), axeton (0,028 ml, 0,386 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,054 ml, 0,308 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,033 g, 0,154 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-isopropylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 44,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 8,42 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,73 - 7,63 (m, 2,25 H), 7,57 (s, 0,5 H), 7,51 (m, 1 H), 7,44 (s, 0,25 H), 7,38 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,10 - 4,02 (m, 2 H), 3,85 (m, 1 H),

3,61 (m, 1 H), 3,45 – 3,42 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 2,18 – 2,12 (m, 2 H), 2,00 – 1,89 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,19 - 1,08 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 581,1 (M^++1).

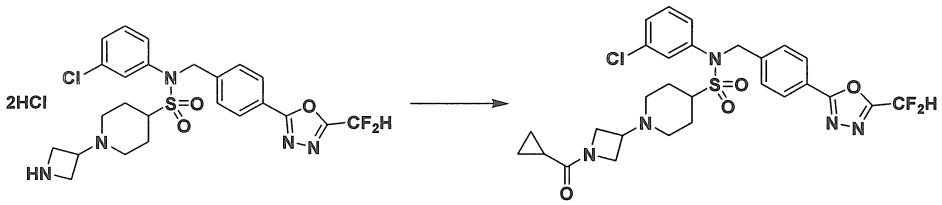
Ví dụ 287: Hợp chất 11782 , N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-propionylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua (0,050 g, 0,077 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với propionyl clorua (0,020 ml, 0,231 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,054 ml, 0,308 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-propionylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,027 g, 58,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (dd, 1 H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,72 - 7,67 (m, 1,25 H), 7,64 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,56 (s, 0,5 H), 7,51 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,2, 1,2 Hz), 7,44 (s, 0,25 H), 7,37 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,31 (ddd, 1 H, J = 8,1, 2,0, 1,1 Hz), 5,21 (s, 2 H), 4,07 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 3,91 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,88 (t, 2 H, J = 12,9 Hz), 2,11 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 2,07 - 1,99 (m, 2 H), 1,95 - 1,83 (m, 2 H), 1,69 (q, 2 H, J = 12,1 Hz), 0,95 (t, 3 H, J = 7,5 Hz); **LRMS** (ES) m/z 595,1 (M^++1).

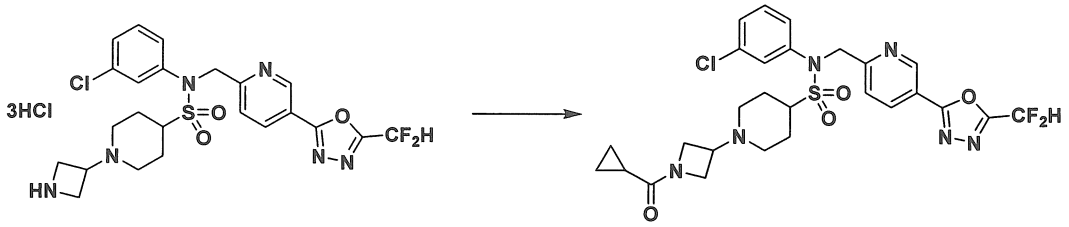
Ví dụ 288: Hợp chất 11783, N-(3-clorophenyl)-1-(1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,082 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với xyclopropancacbonyl clorua (0,026 g, 0,246 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,057 ml, 0,327 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-1-(1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,039 g, 78,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,56 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,53 (s, 0,5 H), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,45 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,1, 1,2 Hz), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,0, 1,1 Hz), 5,12 (s, 2 H), 4,24 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 4,03 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H, J = 9,8, 7,2 Hz), 3,65 (dd, 1 H, J = 9,8, 5,1 Hz), 3,38 (m, 1 H), 3,14 (p, 1 H, J = 6,3 Hz), 2,90 (s, 2 H), 2,09 (d, 2 H, J = 11,9 Hz), 1,94 - 1,85 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,50(m, 1 H), 0,71 - 0,65 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 606,1 (M^++1).

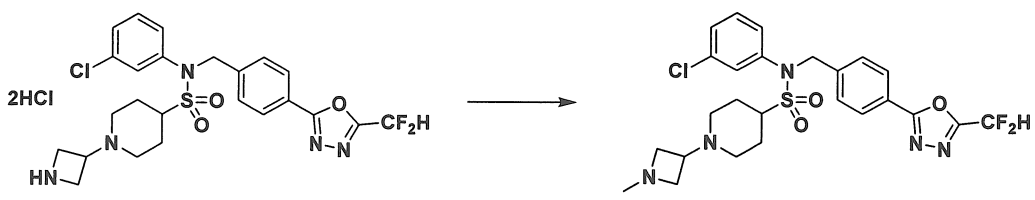
Ví dụ 289: Hợp chất 11784, N-(3-clorophenyl)-1-(1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua (0,050 g, 0,077 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với xyclopropancacbonyl clorua (0,024 g, 0,231 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,055 ml, 0,308 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-1-(1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,017 g, 36,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (dd, 1 H, *J* = 2,3, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 7,72 - 7,67 (m, 1,25 H), 7,65 (t, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,56 (s, 0,5 H), 7,51 (ddd, 1 H, *J* = 8,1, 2,2, 1,2 Hz), 7,44 (s, 0,25 H), 7,37 (t, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 7,31 (ddd, 1 H, *J* = 8,0, 2,0, 1,1 Hz), 5,22 (s, 2 H), 4,24 (t, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 4,03 (dd, 1 H, *J* = 8,6, 4,9 Hz), 3,84 (m, 1 H), 3,65 (dd, 1 H, *J* = 9,7, 5,1 Hz), 3,41 (m, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 2,90 (s, 2 H), 2,13 (d, 2 H, *J* = 12,2 Hz), 1,90 (m, 2 H), 1,72 – 1,68 (m, 2 H), 1,50 (m, 1 H), 0,71 - 0,66 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 607,1 (M^++1).

<u>Ví dụ 290: Hợp chất 11785,</u> <u>N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit</u>

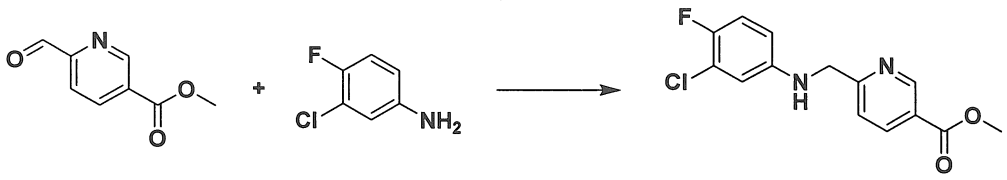


Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,082 mmol), paraformandehit (0,012 g, 0,409 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,043 ml, 0,246 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylazetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,016 g, 35,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,58 - 7,48 (m, 3,5 H), 7,44 (m, 1 H), 7,41 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,29 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,49 - 3,44 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 2,90 - 2,74 (m, 4 H), 2,31 - 2,15 (m, 4 H), 2,06 (d, 2 H, J = 12,3 Hz), 1,83 (t, 2 H, J = 11,6 Hz), 1,73 - 1,63 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 552,3 (M^++1).

Ví dụ 291: Hợp chất 11786, N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)etan-1-sulfonamit

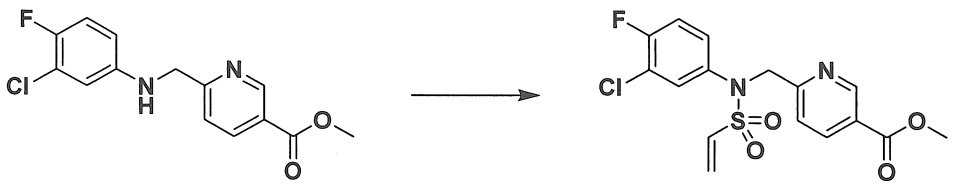
Bước 1: metyl 6-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)nicotinat



Hỗn hợp của metyl 6-formylnicotinat (1,000 g, 6,055 mmol) và 3-cloro-4-floanilin (0,970 g, 6,661 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và được xử lý với natri triaxetoborohydrua (1,925 g, 9,083 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp

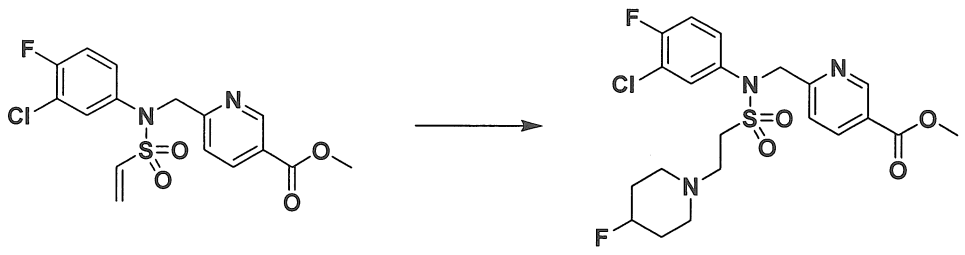
được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g, etyl axetat/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,510 g, 28,6%).

Bước 2: metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)vinylsunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)nicotinat (0,510 g, 1,731 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 2-cloroetan-1-sunfonyl clorua (0,310 g, 1,904 mmol) và trietyl amin (0,289 ml, 2,077 mmol), và 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, etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)vinylsunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,247 g, 37,1%).

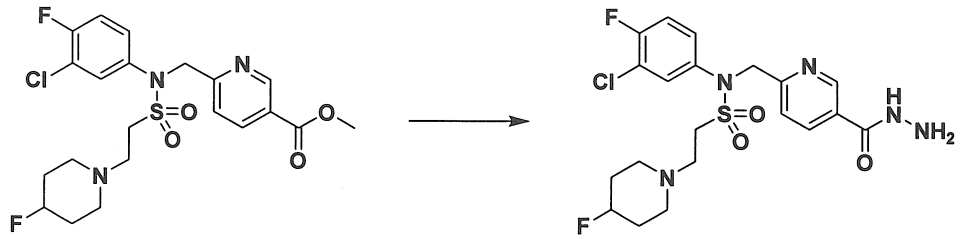
Bước 3: metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)nicotinat



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)vinylsunfonamido)metyl)nicotinat (0.247 g, 0.642 mmol) và 4-flopiperidin

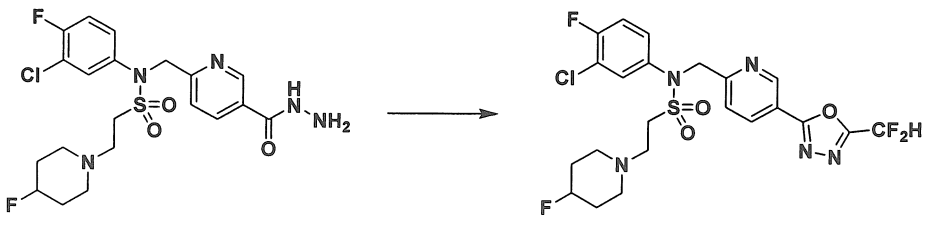
hydroclorua (0.179 g, 1.284 mmol) trong diclorometan (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với trietyl amin (0,268 ml, 1,926 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp 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 metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,250 g, 79,8%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của metyl 6-(((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)etyl)sunfonamido)metyl)nicotinat (0,250 g, 0,512 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (0,498 ml, 10,247 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, 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 (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 92,0%).

Bước 5: Hợp chất 11786

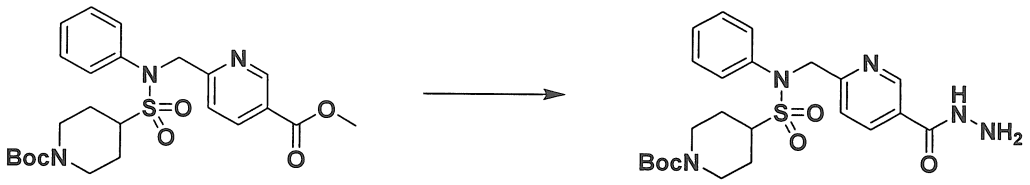


Dung dịch của N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)etan-1-sulfonamit (0,230 g, 0,471 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở 50°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,176 ml, 1,414 mmol) và trietyl amin (0,263 ml, 1,885 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 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 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-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-(4-flopiperidin-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,146 g, 56,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,83 (d, 1 H, J = 5,4 Hz), 7,74 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,70 (s, 0,25 H), 7,57 (s, 0,5 H), 7,53 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,40 (s, 0,25 H), 5,15 (s, 2 H), 4,70 (d, 1 H, J = 49,1 Hz), 3,54 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,80 - 2,73 (m, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,38 (s, 2 H), 1,94 - 1,80 (m, 2 H), 1,80 - 1,66 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 548,2 (M^++1).

Ví dụ 292: Hợp chất 11790, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-methoxypropan-2-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

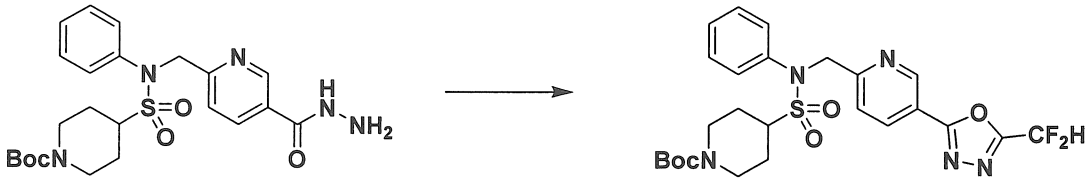
Bước 1: tert-butyl 4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 6-(((1-(tert-butoxycarbonyl)-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (1,000 g, 2,043 mmol) trong tetrahydrofuran (7 ml)/etanol (7 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (0,278 ml, 61,276 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, được làm mát

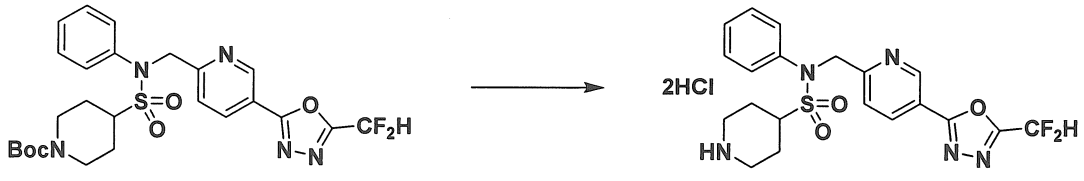
xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng nước (50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,899 g, 89,9%).

Bước 2: tert-butyl 4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperidin-1-cacboxylat



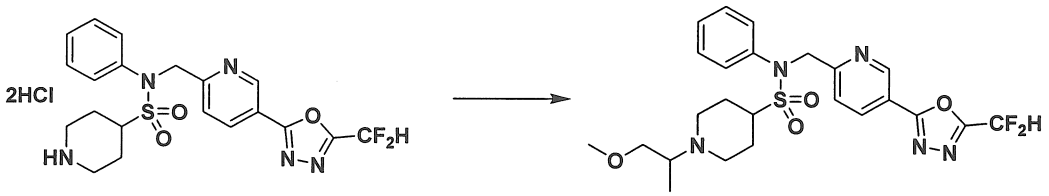
Hỗn hợp của tert-butyl 4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,899 g, 1,836 mmol) và trietyl amin (1,024 ml, 7,345 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,685 ml, 5,509 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 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 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,882 g, 87,4%).

Bước 3: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,882 g, 1,605 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, 6,018 ml, 24,072 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (10 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,760 g, 90,7%).

Bước 4: Hợp chất 11790

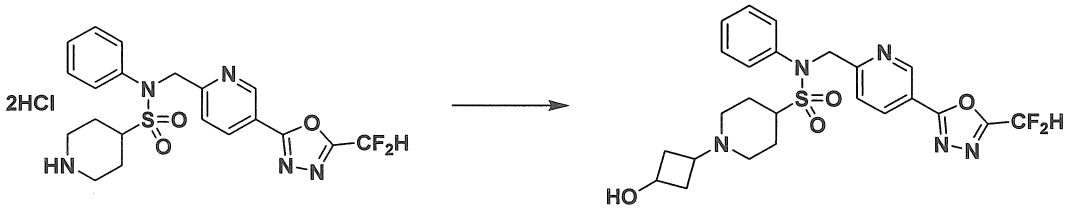


Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol), 1-methoxypropan-2-on (0,042 g, 0,479 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,050 ml, 0,287 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,041 g, 0,191 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-methoxypropan-2-yl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,009 g, 18,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,74 - 7,67 (m, 1,25 H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,50 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,43 (s, 0,25 H), 7,39 - 7,30 (m, 2 H), 7,24 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 5,17 (s, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,27 - 3,18 (m, 5 H), 2,93 - 2,85 (m, 2 H), 2,77 (p, 1 H, J = 6,4 Hz), 2,36 - 2,23

(m, 2 H), 2,07 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 1,71 - 1,58 (m, 2 H), 0,93 (d, 3 H, J = 6,7 Hz); **LRMS** (ES) m/z 522,4 (M^++1).

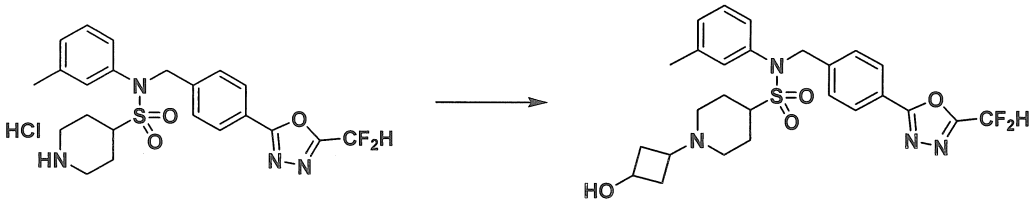
Ví dụ 293: Hợp chất 11791, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,090 g, 0,172 mmol), 3-hydroxyxyclobutan-1-on (0,044 g, 0,517 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,090 ml, 0,517 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,073 g, 0,345 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,039 g, 43,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,72 - 7,68 (m, 1,25 H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,49 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,43 (s, 0,25 H), 7,38 - 7,31 (m, 2 H), 7,25 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 5,17 (s, 2 H), 4,93 (m, 1 H), 4,18 (m, 0,5 H), 3,78 (m, 0,5 H), 3,00 - 2,80 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,15 – 2,03 (m, 4 H), 2,00 (m, 1 H), 1,90 - 1,54 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 520,4 (M^++1).

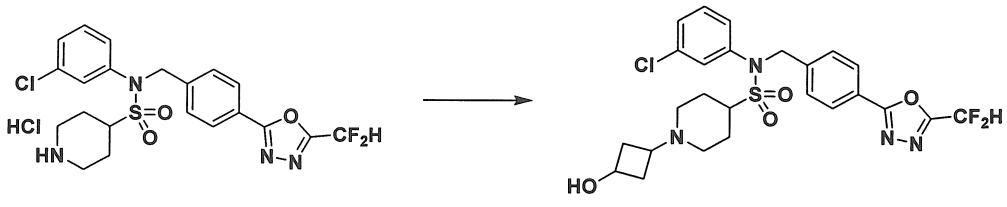
Ví dụ 294: Hợp chất 11792, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,090 g, 0,180 mmol), 3-hydroxyxyclobutan-1-on (0,047 g, 0,541 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,063 ml, 0,361 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,076 g, 0,361 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,031 g, 32,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,53 (s, 0,5 H), 7,50 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,40 (s, 0,25 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 7,04 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,93 (m, 1 H), 4,14 (m, 0,5 H), 3,75 (m, 0,5 H), 3,19 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,91 - 2,78 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,13 - 2,02 (m, 3 H), 1,86 (m, 1 H), 1,77 - 1,53 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 533,4 (M^++1).

Ví dụ 295: Hợp chất 11793, N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin-4-sulfonamit



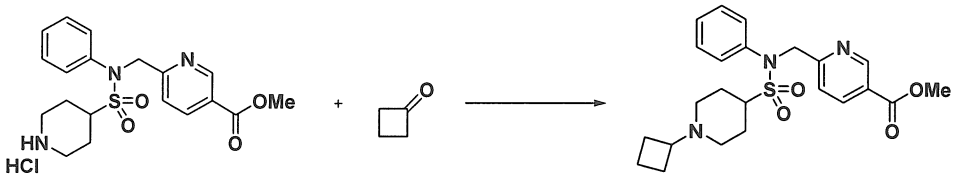
Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit hydroclorua (0,050 g, 0,096 mmol), tert-butyl 3-

hydroxyxyclobutan-1-on (0,025 g, 0,289 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,193 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,041 g, 0,193 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng cam (0,021 g, 39,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 - 7,95 (m, 2 H), 7,65 (s, 0,25 H), 7,56 - 7,42 (m, 3,5 H), 7,41 - 7,38 (m, 1,25 H), 7,37 - 7,27 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 4,93 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,03 - 2,88 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,16 - 2,05 (m, 4 H), 2,04 - 1,97 (m, 2 H), 1,92 – 1,85 (m, 2 H), 1,79 - 1,58 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 553,2 (M^++1).

Ví dụ 296: Hợp chất 11794, 1-xyclobutyl-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit

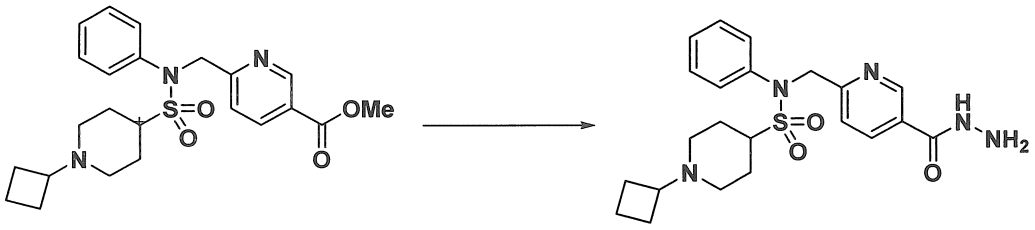
Bước 1: metyl 6-(((1-xyclobutyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Dung dịch của metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,202 g, 0,474 mmol) và xyclobutanon (0,053 ml, 0,711 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và được trộn với natri triaxetoborohydrua (0,302 g, 1,423 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

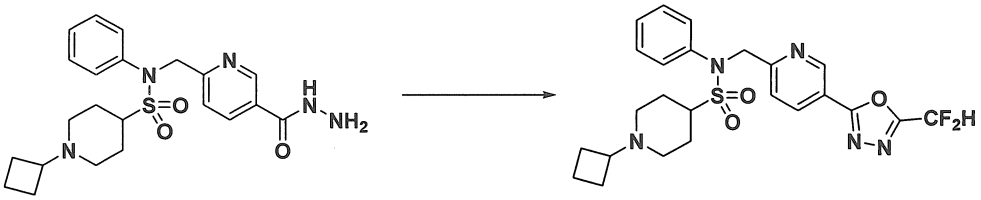
clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g, etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 6-(((1-xyclobutyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 47,5%).

Bước 2: 1-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit



Metyl 6-(((1-xyclobutyl-N-phenylpiperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,100 g, 0,225 mmol) và hydrazin monohydrat (0,329 ml, 6,763 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml),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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit, 0,078 g, 78,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 11794



Dung dịch của 1-xyclobutyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit (0,058 g, 0,131 mmol) và trietyl amin (0,091 ml, 0,654 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,049 ml, 0,392 mmol), được khuấy ở 80°C trong 1 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 12 g, metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được 1-xyclobutyl-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 48,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (s, 1 H), 8,34 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,70 – 7,65 (m, 1 H), 7,41 – 7,39 (m, 2 H), 7,34 – 7,30 (m, 2 H), 7,26 – 7,23 (m, 1 H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5 H), 6,78 (s, 0,25H), 5,16 (s, 2 H), 3,18 – 2,74 (m, 4H), 2,47 – 1,23 (m, 13H); **LRMS** (ES) m/z 504,1 (M^++1).

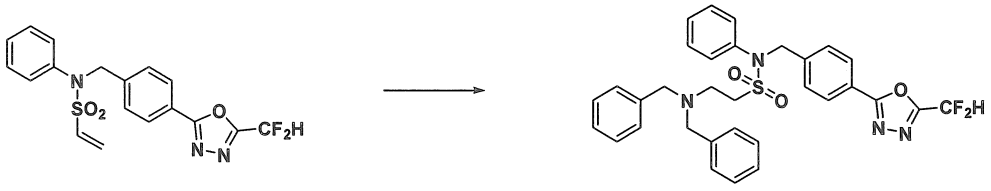
Ví dụ 297: Hợp chất 11795, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (S)-(+)-3-flopyrolidin, hydroclorua (0,064 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-flopyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,015 g, 12,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,36 – 7,26 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,32 – 5,19 (s, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,42 – 3,41 (s, 2 H), 3,18 – 3,11 (m, 2 H), 3,08 – 2,97 (m, 3 H), 2,68 (m, 1 H), 2,31 – 2,15 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 481,3 (M^++1).

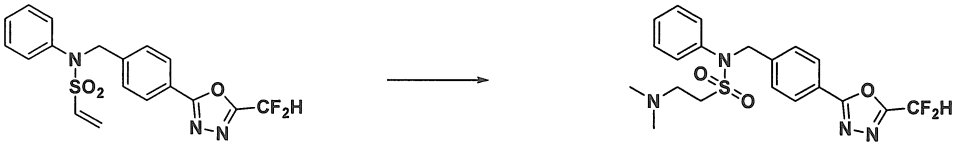
Ví dụ 298: Hợp chất 11796, 2-(dibenzylamino)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), dibenzylamin (0,101 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(dibenzylamino)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,054 g, 35,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 – 7,98 (m, 2 H), 7,41 – 7,24 (m, 15H), 6,95 (m, 2 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,71 (s, 2 H), 3,66 (m, 4 H), 3,23 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 590,1 (M^++1).

Ví dụ 299: Hợp chất 11797, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(dimetylamino)-N-phenyletan-1-sulfonamit

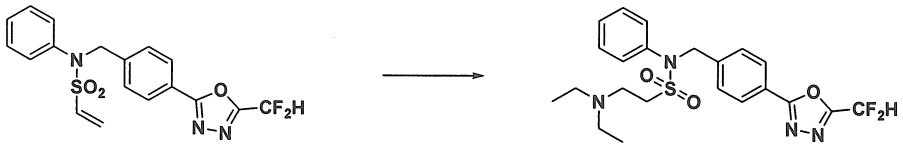


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), dimetyl amin (2,00 M trong dung dịch THF, 0,255 ml, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(dimetylamino)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,052 g, 46,6%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 – 8,02 (m, 2 H), 7,47 – 7,46 (m, 2 H), 7,44 – 7,13 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,40 – 3,35 (m, 2 H), 3,04 – 2,90 (m, 2 H), 2,39 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 437,3 (M^++1).

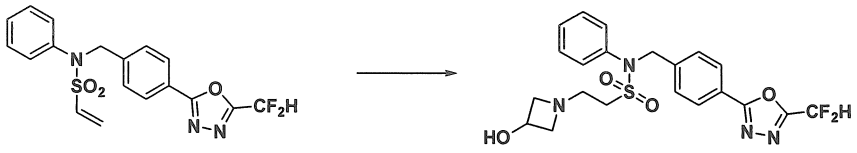
Ví dụ 300: Hợp chất 11798, 2-(dietylamino)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), dietyl amin (0,056 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(dietylamino)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,064 g, 53,9%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 – 8,02 (m, 2 H), 7,47 – 7,43 (m, 2 H), 7,35 – 7,26 (m, 5H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,99 (s, 2 H), 3,36 – 3,31 (m, 2 H), 3,07 – 3,02 (m, 2 H), 2,65 – 2,59 (m, 4 H), 1,10 (t, 6 H, J = 7,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 465,0 (M^++1).

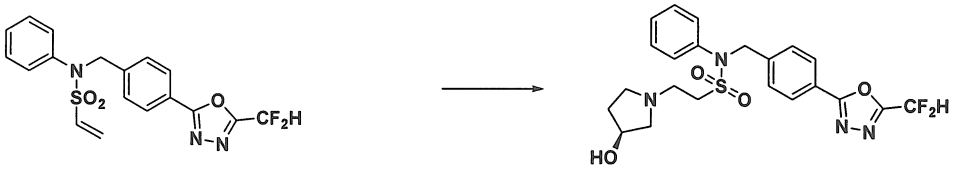
Ví dụ 301: Hợp chất 11799, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 3-hydroxyazetidin hydroclorua (0,056 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,043 g, 36,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,31 – 7,26 (m, 5 H), 7,02 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,98 (s, 2 H), 4,49 (m, 1 H), 4,04 – 4,00 (m, 2 H), 3,42 – 3,27 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 465,1 (M^++1).

Ví dụ 302: Hợp chất 11800, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

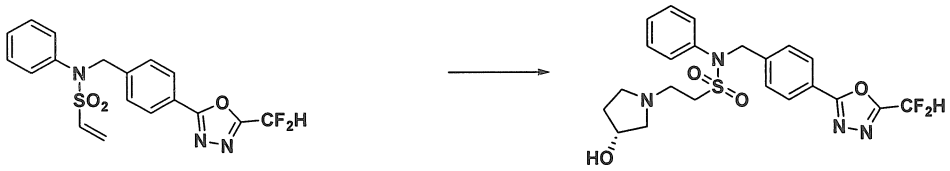


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (s)-3-pyrolidinol (0,045 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)benzyl)-2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 32,7%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 7,98 –7 ,97 (m, 2 H),7,45 (d, 2 H, J = 8,9 Hz), 7,32 – 7,25 (m, 5 H), 6,97 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 4,42 – 4,38 (m, 1 H), 3,48 – 3,46 (m, 2 H), 3,23 – 3,21 (m, 2 H), 3,09 – 3,05 (m, 1 H), 3,02 – 3,00 (m, 1 H), 2,87 – 2,84 (m, 2 H), 2,17 – 2,14 (m, 1 H), 1,87 – 1,85 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 479,2 (M^++1).

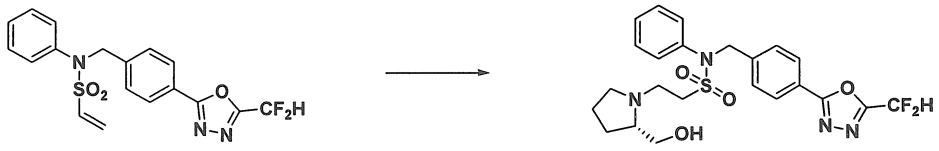
Ví dụ 303: Hợp chất 11801, (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (R)-3-pyrolidinol (0,045 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 29,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,03–8,01(m,2 H),7,55(d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,44 – 7,43 (m, 2 H), 7,37 – 7,28 (m, 3 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,07 (s, 2 H), 4,43 – 4,41 (m, 1 H), 3,49 – 3,47 (m, 2 H), 3,16 – 3,14 (m, 2 H), 3,02 – 2,93 (m, 1 H), 2,92 – 2,88 (dd, 1 H, J = 10,6, 5,5 Hz), 2,79 – 2,69 (m, 2 H), 2,21 – 2,14 (ddt, 1 H, J = 13,7, 8,3, 6,9 Hz), 1,84 (ddddd, 1 H, J = 13,4, 8,0, 5,5, 2,8, 0,9 Hz); **LRMS** (ES) m/z 479,0 (M^++1).

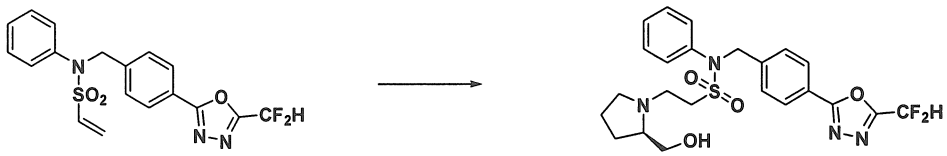
Ví dụ 304: Hợp chất 11802, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), L-prolinol (0,052 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,049 g, 38,9%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,02 – 8,01 (m, 2 H),7,54 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,42 – 7,38 (m, 2 H), 7,37 – 7,32 (dd, 2 H, *J* = 8,6, 7,1 Hz), 7,30 – 7,25 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,67 – 3,62 (dd, 1 H, *J* = 11,5, 4,6 Hz), 3,60 – 3,50 (m, 4 H), 3,33 (m, 1 H), 3,12 – 3,11 (ddd, 1 H, *J* = 11,5, 8,6, 4,8 Hz), 3,02 – 2,95 (m, 1 H), 2,66 – 2,59 (td, 1 H, *J* = 9,5, 7,4 Hz), 2,06 – 2,03 (m, 1 H), 1,91 (m, 2 H), 1,73 (dddd, 1 H, *J* = 12,6, 9,1, 6,7, 5,0 Hz); **LRMS** (ES) m/z 493,0 (M^++1).

Ví dụ 305: Hợp chất 11803, (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

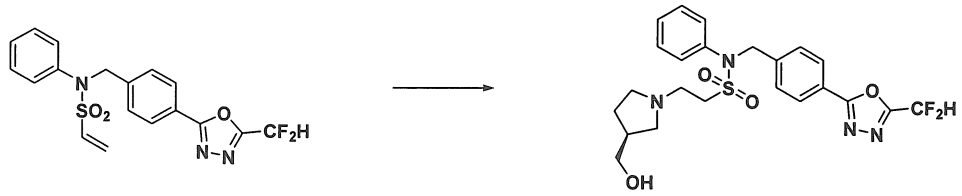


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (R)-(-)-prolinol (0,052 g, 0,511 mmol)

và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,053 g, 42,1%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,02 – 8,01 (m, 2 H), 7,54 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,43 – 7,41 (m, 2 H), 7,38 – 7,35 (m, 2 H), 7,31 – 7,29 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,68 – 3,66 (dd, 1 H, *J* = 11,6, 4,5 Hz), 3,62 – 3,56 (m, 4 H), 3,34 (m, 1 H), 3,14 – 3,13 (ddt, 1 H, *J* = 9,8, 7,1, 4,8 Hz), 3,04 (dtd, 1 H, *J* = 8,7, 6,3, 4,8 Hz), 2,68 – 2,66 (td, 1 H, *J* = 9,5, 7,4 Hz), 2,07 – 2,04 (m, 1 H), 1,92 – 1,85 (m, 2 H), 1,74 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 493,0 (M^++1).

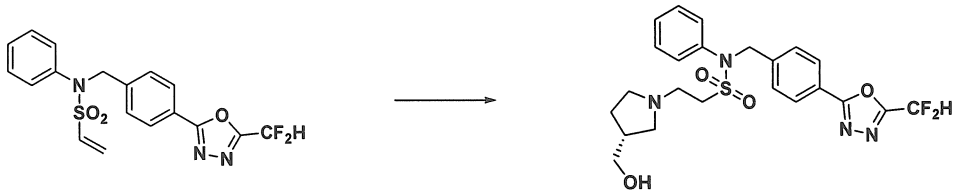
Ví dụ 306: Hợp chất 11804, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (S)-pyrolidin-3-ylmetanol (0,052 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 27,8%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,02–8,01(m,2 H),7,54(d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,43 – 7,42 (m, 2 H), 7,38 – 7,35 (m, 2 H), 7,31 – 7,29 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,59 – 3,57 (ddd, 3 H, *J* = 10,7, 5,6, 2,2 Hz), 3,54 – 3,51 (dd, 1 H, *J* = 10,7, 6,8 Hz), 3,33 – 3,30 (m, 2 H), 3,15 – 3,13 (dd, 1 H, *J* = 10,4, 8,1 Hz), 3,04 – 3,02 (m, 2 H), 2,85 – 2,84 (dd, 1 H, *J* = 10,4, 6,5 Hz), 2,54 – 2,51 (tt, 1 H, *J* = 8,4, 6,3 Hz), 2,12 – 2,05 (m, 1 H), 1,74 – 1,71 (dtd, 1 H, *J* = 13,6, 7,5, 6,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 493,0 (M^++1).

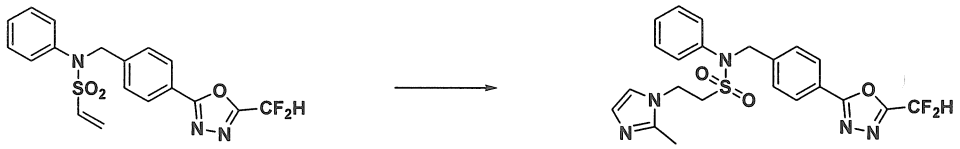
Ví dụ 307: Hợp chất 11805, (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (R)-3-(hydroxymetyl)pyrolidin (0,052 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 31,8%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,04 – 8,03 (m, 2 H),7,55 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,43 – 7,42 (m, 2 H), 7,38 – 7,36 (m, 2 H), 7,31 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,07 (s, 2 H), 3,58 – 3,52 (dd, 1 H, *J* = 10,6, 5,9 Hz), 3,54 – 3,50 (m, 3 H), 3,23 – 3,20 (m, 2 H), 3,04 – 3,01 (dd, 1 H, *J* = 10,1, 8,0 Hz), 2,92 – 2,90 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz), 2,73 – 2,71 (dd, 1 H, *J* = 10,1, 6,3 Hz), 2,50 – 2,48 (tdd, 1 H, *J* = 8,9, 6,4, 4,0 Hz), 2,09 – 2,05 (m, 1 H), 1,69 – 1,67 (dtd, 1 H, *J* = 13,4, 7,3, 6,0 Hz); **LRMS** (ES) m/z 493,0 (M^++1).

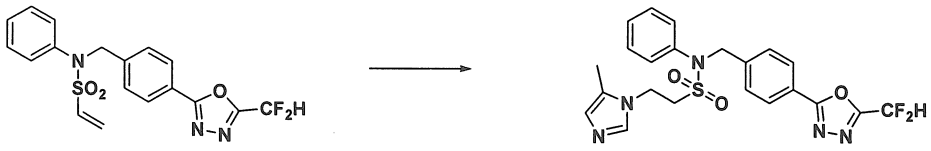
Ví dụ 308: Hợp chất 11806, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 2-metylimidazole (0,042 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,034 g, 28,1%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,02 – 8,01 (m, 2 H),7,52 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,39 – 7,35 (m, 4 H), 7,32 – 7,28 (m, 2 H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 7,11 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H, *J* = 6,5 Hz), 3,76 (t, 2 H, *J* = 6,5 Hz), 2,50 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 474,3 (M^++1).

Ví dụ 309: Hợp chất 11807, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(5-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

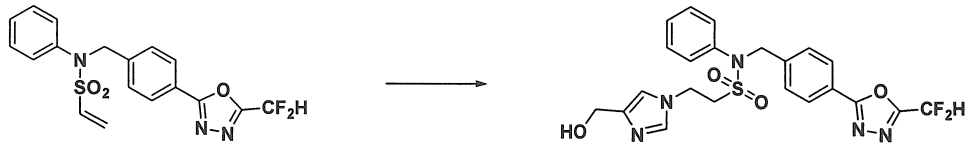


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-metylimidazole (0,042 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn

hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(5-metyl-1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 49,6%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,01 – 7,94 (m, 2 H),7,52 – 7,51 (m, 2 H),7,39 – 7,34 (m, 5 H),7,29 (m, 1 H),7,28 (m, 1 H),7,21(t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,02 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 4,54 – 4,51 (td, 2 H, *J* = 6,7, 2,3 Hz), 3,76 – 3,72 (dt, 2 H, *J* = 19,3, 6,7 Hz), 2,29 - 2,28 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 474,1 (M^++1).

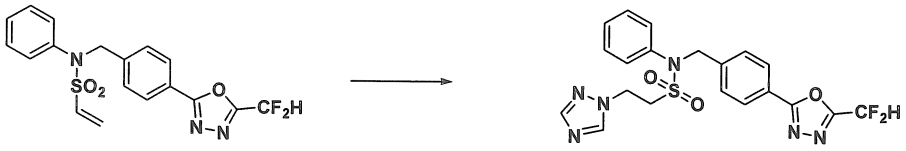
Ví dụ 310: Hợp chất 11808, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (1H-imidazol-4-yl)metanol (0,05 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,043 g, 34,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,49 (dd, 2 H, *J* = 8,5, 2,3 Hz), 7,40 – 7,28 (m, 7 H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,6 Hz), 5,01 (d, 2 H, *J* = 5,9 Hz), 4,66 - 4,55 (m, 4 H), 3,88 (t, 1 H, *J* = 6,9 Hz), 3,76 (t, 1 H, *J* = 6,7 Hz); **LRMS** (ES) m/z 490,3 (M^++1).

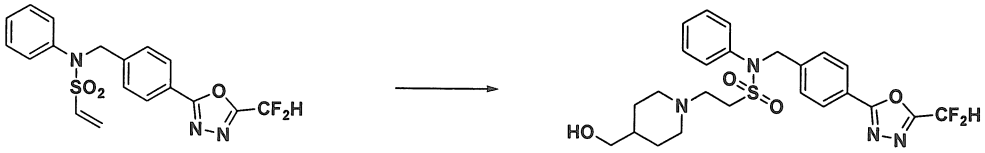
Ví dụ 311: Hợp chất 11809, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 1,2,4-1H-triazole (0,035 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,030 g, 25,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1 H), 8,05 – 8,01 (m, 3 H), 7,41 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,37 – 7,23 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,85 (s, 2 H), 4,69 (t, 2 H, J = 6,8 Hz), 3,71 (t, 2 H, J = 6,8 Hz); **LRMS** (ES) m/z 461,0 (M^++1).

Ví dụ 312: Hợp chất 11810, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

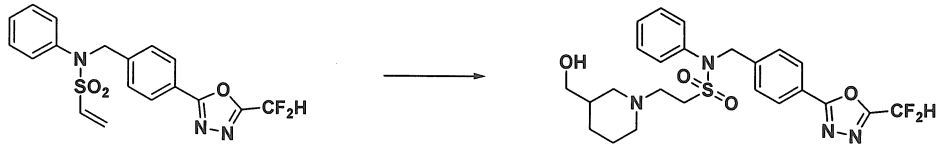


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), piperidin-4-ylmetanol (0,059 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 77,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,45 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,35 – 7,24 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,51 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 3,34 – 3,31 (m, 2 H), 2,96 – 2,90 (m, 4 H), 2,10 (td, 1 H, J = 11,7, 2,5 Hz), 1,97 (m, 1 H), 1,81 – 1,78 (m, 2 H), 1,56 – 1,49 (m, 1 H), 1,37 – 1,33 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 507,3 (M^++1).

Ví dụ 313: Hợp chất 11811, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

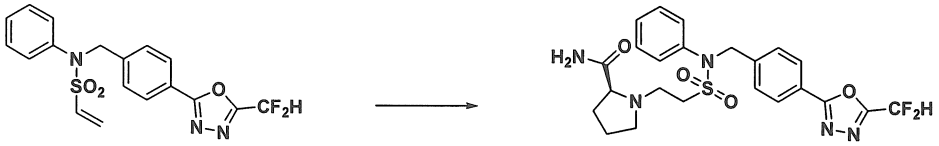


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 3-piperidinmetanol (0,059 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,090 g, 69,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 – 7,24 (m, 5 H), 6,91 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,62 - 3,47 (m, 2 H) 3,34 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,92 (qt, 4 H, J = 7,4, 4,5 Hz), 2,75 (dd, 1 H, J = 10,2, 5,4 Hz), 2,17 (td, 1 H, J = 10,4, 2,6 Hz), 2,01 (t, 1 H, J = 10,1 Hz), 1,87 (dd, 1 H, J =

11,7, 6,3 Hz), 1,76 (ddt, 1 H, J = 15,6, 8,6, 4,2 Hz), 1,74 – 1,55 (m, 1 H), 1,08 (td, 1 H, J = 14,0, 12,7, 6,0 Hz)); **LRMS** (ES) m/z 507,4 (M^++1).

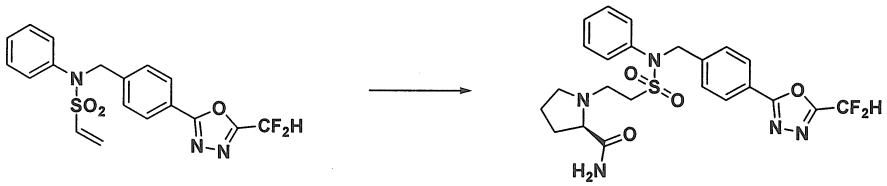
Ví dụ 314: Hợp chất 11812, (S)-1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), L-prolinamit (0,058 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (S)-1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 92,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,95 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,39 – 7,21 (m, 6 H), 7,08 (br, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 3,99 (q, 1 H, J = 5,3 Hz), 3,45 (m, 2 H), 3,32 – 3,15 (m, 2 H), 2,95 – 2,82 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,74 – 1,69 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 506,3 (M^++1).

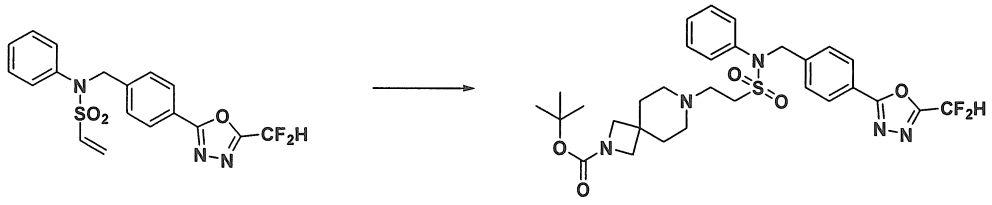
Ví dụ 315: Hợp chất 11813, (R)-1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), D-(-)-prolinamit (0,058 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (R)-1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,120 g, 92,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96(d, 2 H,J = 8,4 Hz), 7,50 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,43 – 7,22 (m, 6 H), 7,11 (br, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 4,02 (q, 1 H, J = 5,2 Hz), 3,47 (m, 2 H), 3,32 (s, 1 H), 3,15 – 3,13 (m, 1 H), 2,94 – 2,81 (m, 2 H), 2,34 – 2,30 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 1,74 – 1,69 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 506,1 (M^++1).

Ví dụ 316: Hợp chất 11814, tert-butyl 7-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacboxylat

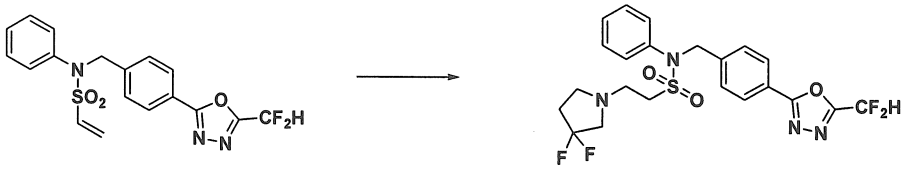


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (0,116 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được

tert-butyl 7-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 25,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,54 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,43 – 7,41 (m, 2 H), 7,37 – 7,34 (m, 2 H), 7,30 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,64 – 3,63 (s, 4 H), 3,43 – 3,41 (m, 2 H), 2,90 – 2,87 (m, 2 H), 2,49 (s, 4 H), 1,85 (m, 4 H), 1,46 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 618,4 (M^++1).

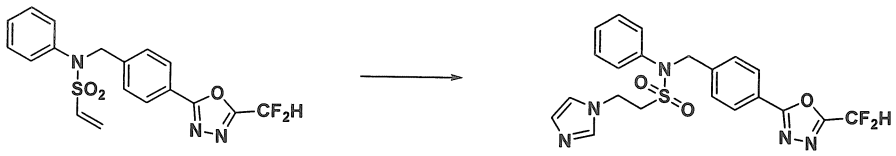
Ví dụ 317: Hợp chất 11815, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (0,073 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 27,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,03–8,02 (m, 2 H),7,55(d, 2 H,J = 8,5 Hz), 7,43 – 7,42 (m, 2 H), 7,37 – 7,35 (m, 2 H), 7,30 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,43 – 3,40 (m, 2 H), 3,02 – 2,98 (m, 4 H), 2,85 – 2,83 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 2,31 (tt, 2 H, J = 14,6, 7,0 Hz); **LRMS** (ES) m/z 499,1 (M^++1).

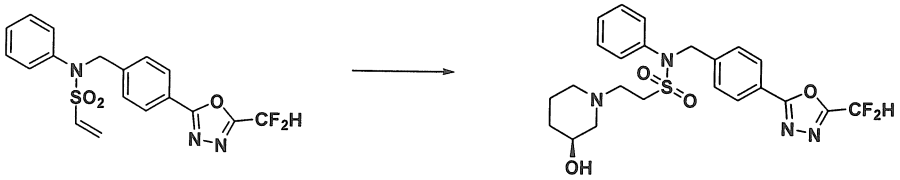
Ví dụ 318: Hợp chất 11816, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), imidazole (0,035 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,042 g, 35,8%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,03 – 8,02 (m, 2 H),7,86 (s, 1 H),7,53 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,39 – 7,35 (m, 4 H), 7,31 – 7,28 (m, 2 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 7,06 (s, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,57 (t, 2 H, J = 6,8 Hz), 3,75 (t, 2 H, J = 6,8 Hz); **LRMS** (ES) m/z 460,0 (M^++1).

Ví dụ 319: Hợp chất 11817, (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

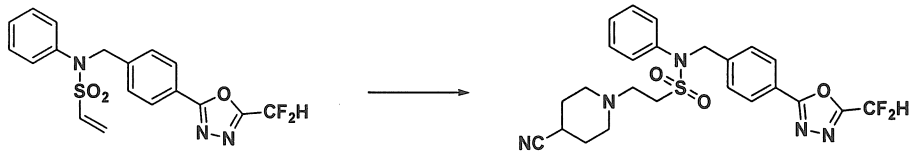


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (S)-3-hydroxypiperidin hydroclorua (0,070 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được (S)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,051 g, 40,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,44 – 7,42 (m, 2 H), 7,37 – 7,34 (m, 2 H), 7,30 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,87 (tt, 1 H, J = 7,5, 3,4 Hz), 3,59 (td, 2 H, J = 6,9, 2,3 Hz), 3,21 (dd, 2 H, J = 8,3, 6,9 Hz), 3,07 (dd, 1 H, J = 11,4, 3,2 Hz), 2,92 (m, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 1,74 – 1,59 (m, 1 H), 1,47 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 493,3 (M^++1).

Ví dụ 320: Hợp chất 11818, 2-(4-cyanopiperidin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

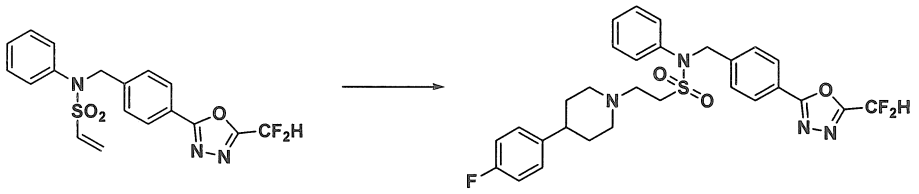


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-cyanopiperidin (0,056 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được 2-(4-cyanopiperidin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 62,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, 2 H,J = 8,3 Hz), 7,55 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,43 – 7,41 (m, 2 H), 7,37 – 7,35 (m, 2 H), 7,30 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,43 – 3,42 (m, 2 H), 2,91 – 2,89 (m, 2 H), 2,84 – 2,74 (m,

3 H), 2,45 (m , 2 H), 2,02 – 1,98 (m, 2 H), 1,88 – 1,84 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 502,3 (M^++1).

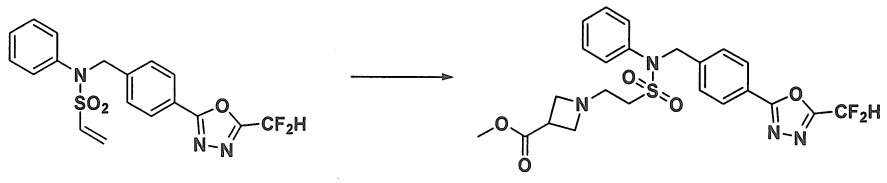
Ví dụ 321: Hợp chất 11819, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(4-flophenyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-(4-flo-phenyl)-piperidin hydroclorua (0,110 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(4-flophenyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 27,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,23 – 7,20 (m, 2 H), 7,15 – 7,03 (m, 4 H), 6,98 – 6,96 (m, 2 H), 6,83 – 6,68 (m, 4 H), 4,76 (s, 2 H), 3,65 – 3,59 (m, 2 H), 3,43 – 3,41 (m, 2 H), 3,29 – 3,27 (m, 2 H), 2,84 – 2,81 (m, 2 H), 2,59 – 2,55 (m, 1 H), 1,97 – 1,92 (m, 2 H), 1,84 – 1,80 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 571,2 (M^++1).

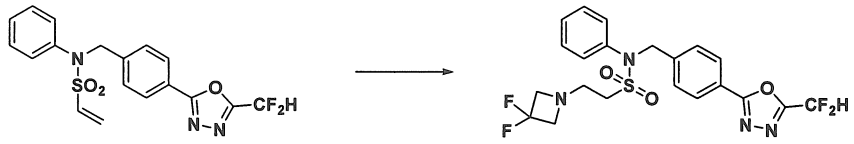
Ví dụ 322: Hợp chất 11820, metyl 1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)azetidin-3-cacboxylat



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), metyl azetidin-3-cacboxylat hydroclorua (0,077 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được metyl 1-(2-(N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)azetidin-3-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,042 g, 32,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 – 8,02 (m, 2 H),7,55(d, 2 H, *J* = 8,5 Hz), 7,43 – 7,42 (m, 2 H), 7,37 – 7,35 (m, 2 H), 7,31 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, *J* = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,76 – 3,74 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,65 – 3,62 (m, 2 H), 3,45 – 3,40 (m, 1 H), 3,33 – 3,32 (m, 2 H), 3,14 – 3,13 (t, 2 H, *J* = 7,1 Hz); **LRMS** (ES) m/z 507,3 (M^++1).

<u>Ví dụ 323: Hợp chất 11821,</u> <u>2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit</u>

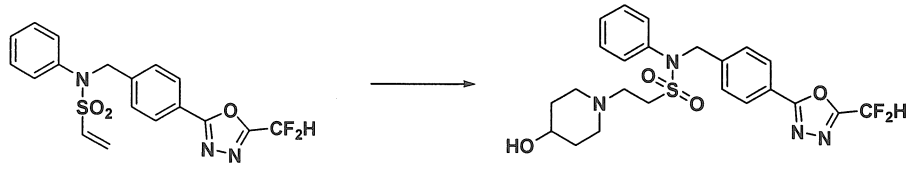


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (0,066 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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 = 3-5%) để thu được 2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-N-(4-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 52,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 – 8,00 (m, 2 H),7,54(d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,43 – 7,41 (m, 2 H), 7,42 – 7,33 (m, 2 H), 7,30 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,69 (t, 4 H, J = 12,1 Hz), 3,37 – 3,30 (m, 4 H), 3,11 – 3,07 (m, 2 H)); **LRMS** (ES) m/z 485,3 (M^++1).

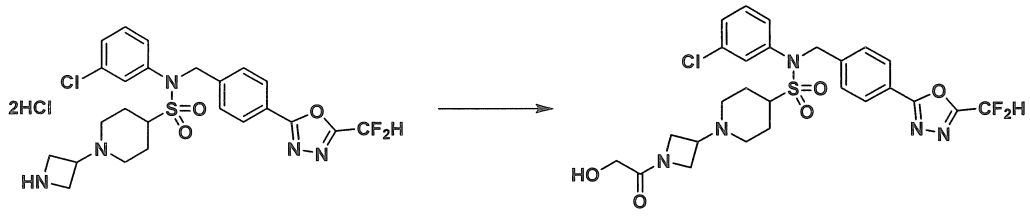
Ví dụ 324: Hợp chất 11822, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-hydroxy piperidin (0,052 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 (nước, cột C18, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,046 g, 36,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,43 – 7,42 (m, 2 H), 7,37 – 7,34 (m, 2 H), 7,31 – 7,29 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J = 51,6 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,73 (m, 1 H), 3,52 – 3,37 (m, 2 H), 3,07 – 2,97 (m , 4 H), 2,53 - 2,50 (m, 2 H), 1,96 – 1,91 (m, 2 H), 1,68 – 1,63 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 493,0 (M^++1).

Ví dụ 325: Hợp chất 11836, N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit

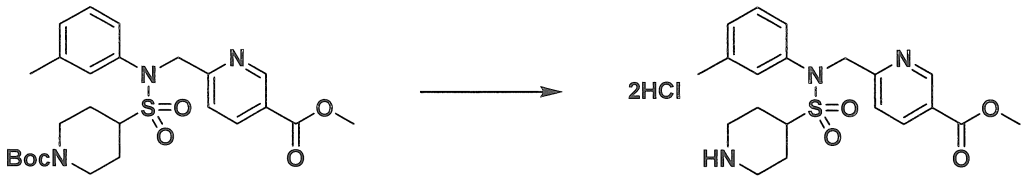


Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit dihydroclorua (0,080 g, 0,131 mmol), axit 2-hydroxyacetic (0,030 g, 0,393 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit (EDC, 0,081 g, 0,524 mmol) and 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,071 g, 0,524 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với N,N-diisopropyletylamin (0,182 ml, 1,048 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 sản phẩm cô đặc, và sau đó sản phẩm cô đặc được hòa tan trong dietylete (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,059 g, 75,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,56 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,53 (s, 0,5 H), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,45 (m, 1 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,89 (m, 1 H), 4,19 – 4,13 (m, 2 H), 3,97 (m, 1 H), 3,90 – 3,85 (m, 2 H), 3,69 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 2,93 – 2,84 (m, 2 H), 2,11 – 2,07 (m, 2 H), 1,91 – 1,87 (m, 2 H), 1,75 – 1,68 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 596,3 (M^++1).

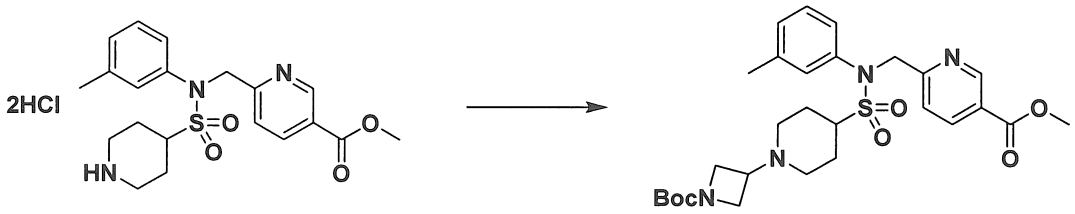
Ví dụ 326: Hợp chất 11837, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-isopropylazetidin-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 6-((N-(m-tolyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua



Dung dịch của metyl 6-(((1-(tert-butoxycarbonyl)-N-(m-tolyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,510 g, 1,013 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, 5,063 ml, 20,254 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 6-((N-(m-tolyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,460 g, 95,3%).

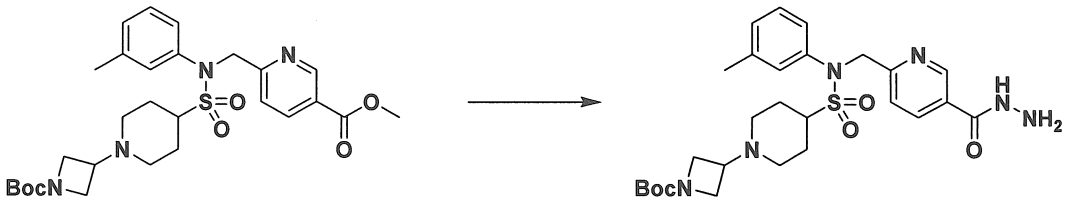
Bước 2: metyl 6-(((1-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(m-tolyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua (0,460 g, 0,966 mmol), tert-butyl 3-oxoazetidin-1-cacboxylat (0,331 g, 1,931 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,505 ml, 2,897 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,409 g, 1,931 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 0-5%) để thu được metyl 6-(((1-

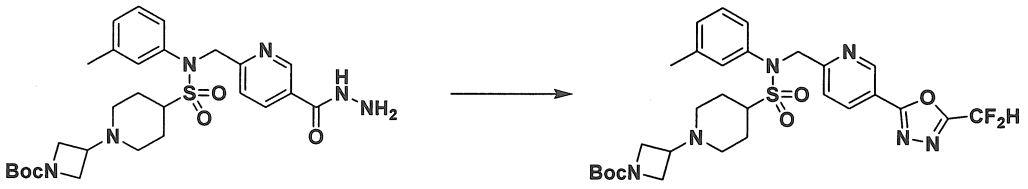
(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (0,520 g, 96,4%).

Bước 3: tert-butyl 3-(4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



Dung dịch của metyl 6-(((1-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,520 g, 0,931 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml)/etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (0,905 ml, 18,615 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, 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 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 với etyl axetat (10 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được tert-butyl 3-(4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,370 g, 71,2%).

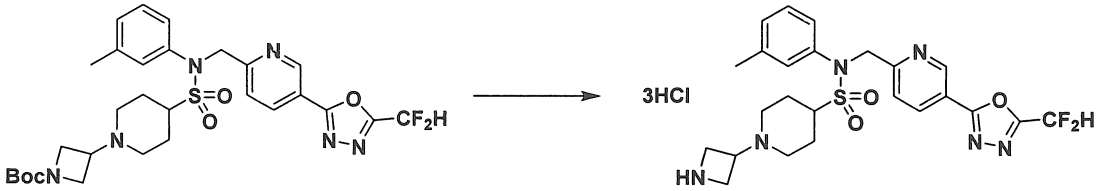
Bước 4: tert-butyl 3-(4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl 3-(4-(N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (0,370 g, 0,662 mmol) và

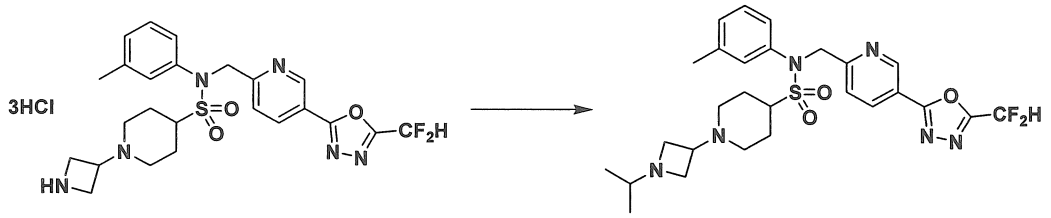
trietyl amin (0,369 ml, 2,649 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,247 ml, 1,987 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được 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 = 70-100%) để thu được tert-butyl 3-(4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,350 g, 85,4%).

Bước 5: 1-(azetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 3-(4-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)sunfamoyl)piperidin-1-yl)azetidin-1-cacboxylat (0,350 g, 0,566 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, 2,829 ml, 11,314 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dietylete (20 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(azetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,310 g, 87,3%).

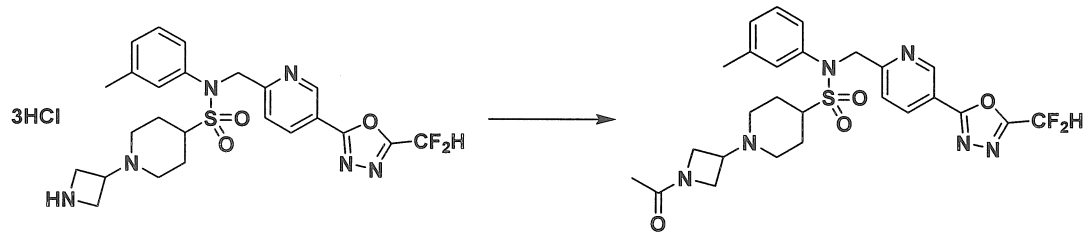
Bước 6: Hợp chất 11837



Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua (0,080 g, 0,127 mmol) , axeton (0,047 ml, 0,637 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,089 ml, 0,510 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,054 g, 0,255 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 5-15%) để thu sản phẩm cô đặc, rồi sau đó sản phẩm cô đặc được hòa tan trong dietylete (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-isopropylazetidin-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,028 g, 39,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (dd, 1 H, J = 2,1, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,57 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,15 (s, 2 H), 3,57 – 3,39 (m, 3 H), 3,29 – 3,22 (m, 2 H), 2,84 – 2,80 (m, 3 H), 2,53 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,13 – 2,09 (m, 2 H), 1,87 – 1,81 (m, 2 H), 1,69 – 1,61 (m, 2 H), 0,91 (d, 6 H, J = 4,2 Hz); **LRMS** (ES) m/z 561,1 (M^++1).

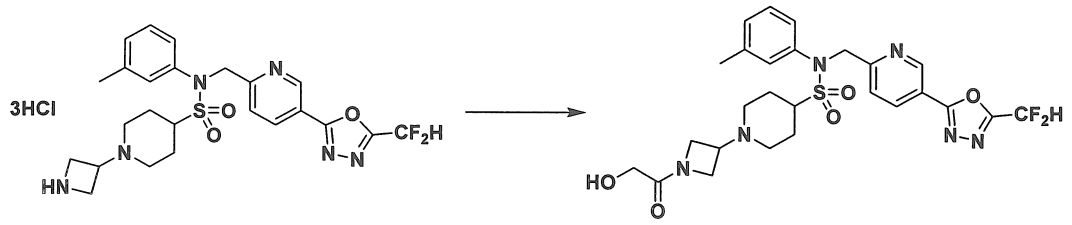
Ví dụ 327: Hợp chất 11838, 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit



Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua (0,080 g, 0,127 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,089 ml, 0,510 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit axetic (0,024 ml, 0,255 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 sản phẩm cô đặc, và sau đó sản phẩm cô đặc được hòa tan trong dietylete (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 1-(1-axetylazetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,036 g, 50,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (dd, 1 H, J = 2,1, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,34 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,16 (s, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,92 – 2,85 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,16 – 2,10 (m, 2 H), 1,90 – 1,84 (m, 2 H), 1,76 – 1,67 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 561,2 (M^++1).

Ví dụ 328: Hợp chất 11839, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit

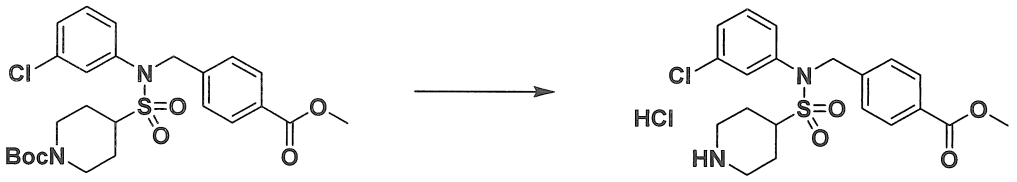


Hỗn hợp của 1-(azetidin-3-yl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit trihydroclorua (0,080 g, 0,127 mmol), axit 2-hydroxyaxetic (0,029 g, 0,382 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit (EDC, 0,079 g, 0,510 mmol) và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,069 g, 0,510 mmol) trong diclorometan (5 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với N,N-diisopropyletylamin (0,178 ml, 1,019 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 sản phẩm cô đặc, và sau đó sản phẩm cô đặc được hòa tan trong dietylete (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl)-N-(m-tolyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,031 g, 42,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (dd, 1 H, J = 2,1, 0,8 Hz), 8,41 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,33 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,22 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,16 (s, 2 H), 4,88 (m, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,19 – 4,08 (m, 2 H), 3,98 (m, 1 H), 3,91 – 3,87 (m, 2 H), 3,69 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,92 – 2,84 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,15 – 2,10 (m, 2 H), 1,90 – 1,84 (m, 2 H), 1,75 – 1,67 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 577,3 (M^++1).

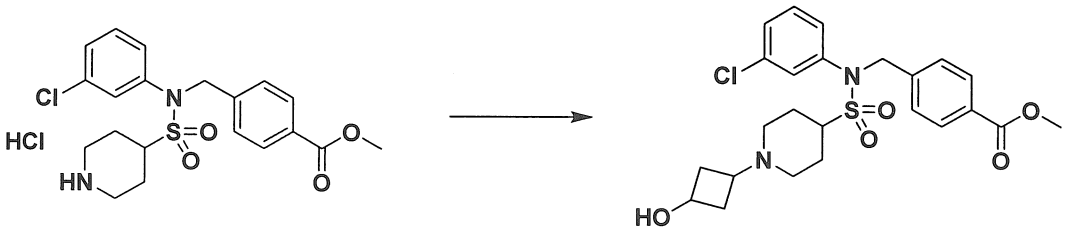
Ví dụ 329: Hợp chất 11840, N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin-4-sulfonamit

Bước 1: metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch của tert-butyl 4-(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)sunfamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,937 g, 1,791 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, 8,957 ml, 35,829 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và hexan (40 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,790 g, 96,0%).

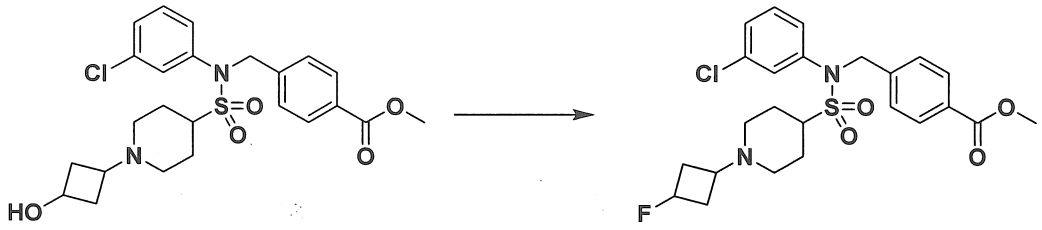
Bước 2: metyl 4-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,790 g, 1,720 mmol), 3-hydroxyxyclobutan-1-on (0,296 g, 3,439 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,599 ml, 3,439 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,729 g, 3,439 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 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 = 0-5%)

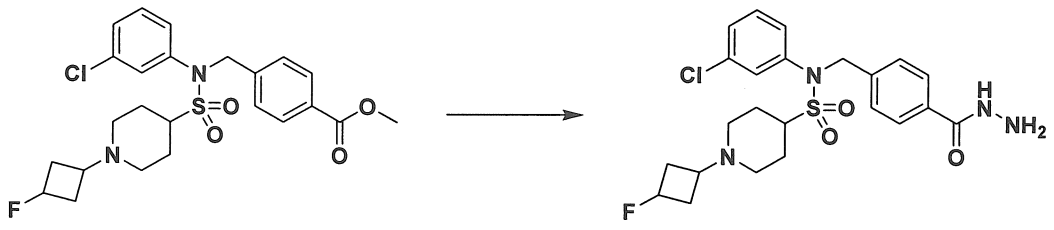
để thu được metyl 4-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu be (0,830 g, 97,9%).

Bước 3: metyl 4-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,650 g, 1,318 mmol) trong diclorometan (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 2-methoxy-N-(2-methoxyetyl)-N-(triflo-sunfanyl)etanamin (0,365 ml, 1,978 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, 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. 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 = 0-5%) để thu được metyl 4-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu nâu đậm (0,530 g, 81,2%).

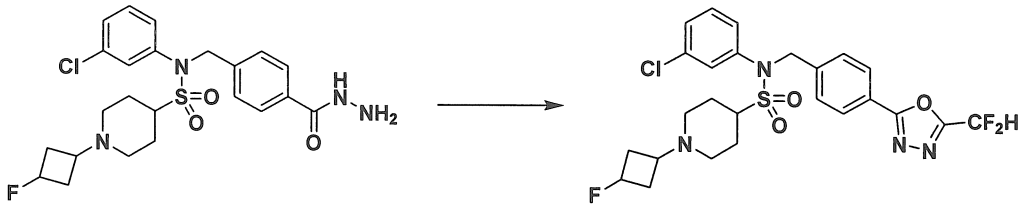
Bước 4: N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit



Dung dịch của metyl 4-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)benzoat (0,530 g, 1,071 mmol) trong tetrahydrofuran (5

ml)/etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (1,041 ml, 21,414 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm ((N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit, 0,530 g, 100,0%, chất rắn màu nâu).

Bước 5: Hợp chất 11840



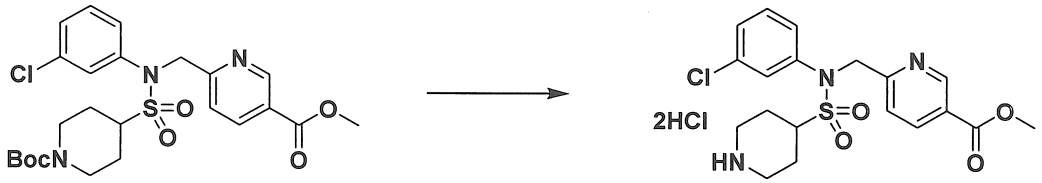
Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperidin-4-sulfonamit (0,530 g, 1,071 mmol) và trietyl amin (0,597 ml, 4,283 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,399 ml, 3,212 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, 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 = 0-5%) để thu sản phẩm cô đặc, và sau đó sản phẩm cô đặc được hòa tan trong dietylete (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,049 g, 8,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (s, 0,25 H), 7,55 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,54 (s, 0,5 H), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,44 (m, 1 H), 7,40 (s, 0,25 H), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (m, 1 H), 5,18 (m, 0,5 H), 5,11 (s, 2 H),

5,04 (m, 0,5 H), 3,29 (m, 1 H), 2,99 – 2,85 (m, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 2,26 – 2,16 (m, 3 H), 2,09 – 2,04 (m, 2 H), 1,83 – 1,75 (m, 2 H), 1,72 – 1,66 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 555,3 (M^++1).

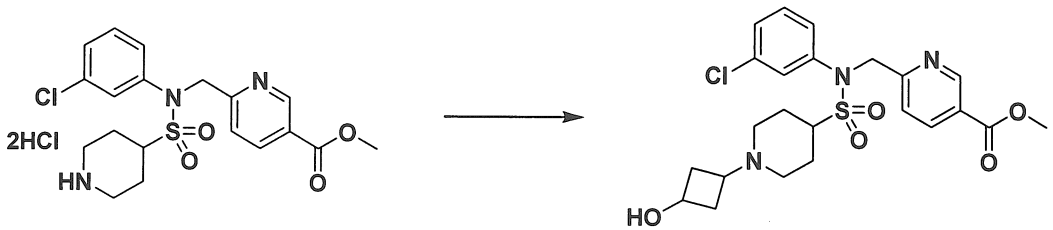
Ví dụ 330: Hợp chất 11841, N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin-4-sulfonamit

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



Dung dịch của metyl 6-(((1-(tert-butoxycarbonyl)-N-(3-clorophenyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,845 g, 1,613 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, 6,047 ml, 24,188 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và hexan (40 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (0,780 g, 97,4%).

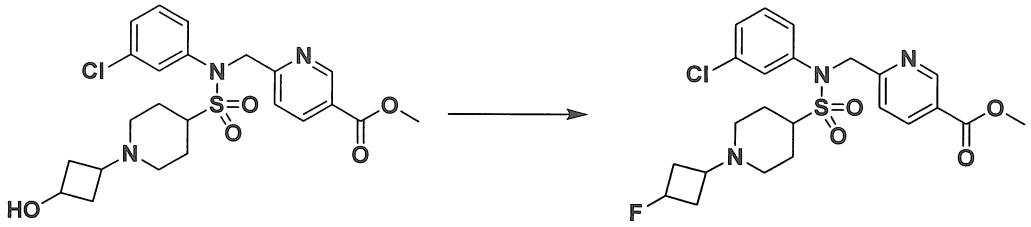
Bước 2: metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperidin-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dihydroclorua (0780 g, 1,570 mmol), 3-hydroxyxyclobutan-1-on (0,270 g, 3,140 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,820

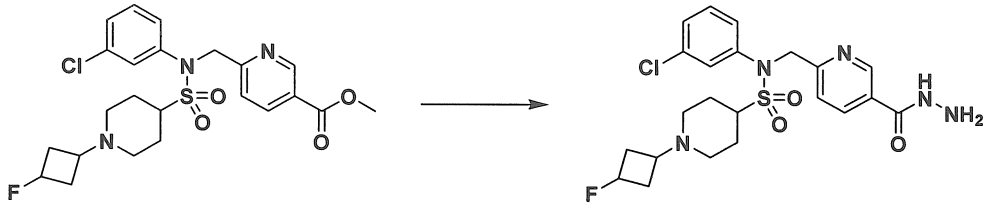
ml, 4,710 mmol) trong diclorometan (20 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoborohydrua (0,665 g, 3,140 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ 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 = 0-5%) để thu được metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu be (0,710 g, 91,5%).

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



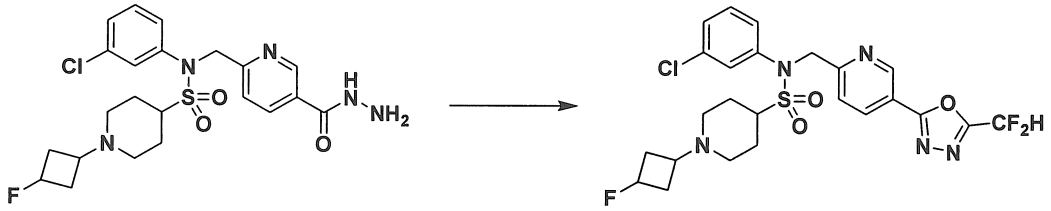
Dung dịch của metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-hydroxyxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,580 g, 1,174 mmol) trong diclorometan (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 2-methoxy-N-(2-methoxyetyl)-N-(triflo-sunfanyl)etanamin (0,365 ml, 1,761 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, 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. 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 = 0-5%) để thu được metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu đậm (0,420 g, 72,1%).

Bước 4: N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit



Dung dịch của metyl 6-(((N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin)-4-sunfonamido)metyl)nicotinat (0,420 g, 0,847 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml)/etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với hydrazin monohydrat (0,823 ml, 16,936 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit, 0,420 g, 100,0%, chất rắn màu nâu).

Bước 5: Hợp chất 11841

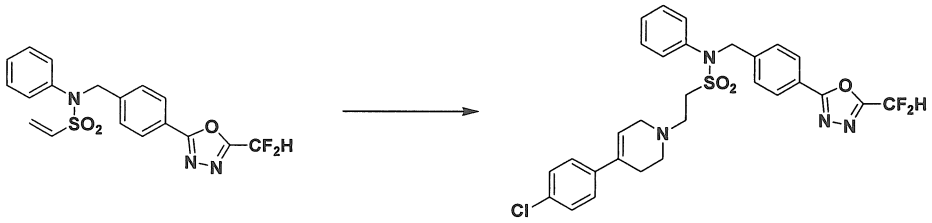


Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-1-(3-floxyclobutyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-sulfonamit (0,420 g, 0,847 mmol) và trietyl amin (0,472 ml, 3,387 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,316 ml, 2,540 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 1 giờ, 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 = 0-5%) để thu sản phẩm cô đặc, và sau đó sản phẩm cô đặc được hòa tan trong dietylete (5 ml) và hexan (30 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-floxyclobutyl)piperidin-4-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu be (0,036 g, 7,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 8,41 (m, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 1,25 H), 7,63 (t, 1 H, *J* = 2,1 Hz), 7,56 (s, 0,5 H), 7,51 (m, 1 H), 7,43 (s, 0,25 H), 7,37 (t, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 7,31 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 5,11 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 2,97 – 2,86 (m, 3 H), 2,55 (m, 1 H), 2,28 – 2,17 (m, 3 H), 2,12 – 2,08 (m, 2 H), 1,78 (t, 2 H, *J* = 12,0 Hz), 1,71 – 1,64 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 556,3 (M^++1).

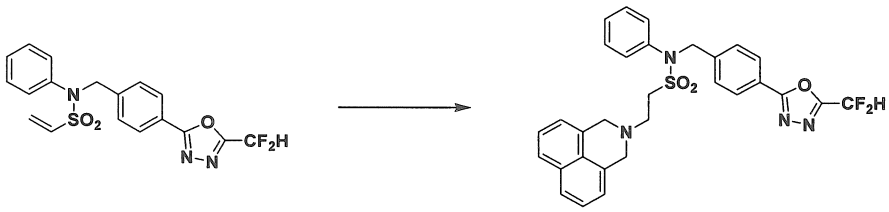
Ví dụ 331: Hợp chất 11842, 2-(4-(4-clorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-(4-clorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin monohydroclorua (0,118 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-(4-clorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 46,8%).

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8,01 – 7,94 (m, 2 H), 7,53 (d, 2 H, *J*=8,1 Hz), 7,46 (dd, 4H, *J* = 10,1, 8,0 Hz), 7,42 – 7,30 (m, 6 H), 7,25 (t, 1 H, *J* = 7,3 Hz), 5,06 (s, 2 H), 3,52 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 3,36 (d, 2 H, *J* = 9,4 Hz), 3,16 (q, 2 H, *J* = 3,0 Hz), 2,90 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 2,72 (t, 2 H, *J* = 5,6 Hz), 2,51 – 2,44 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 586,3 (M^++1).

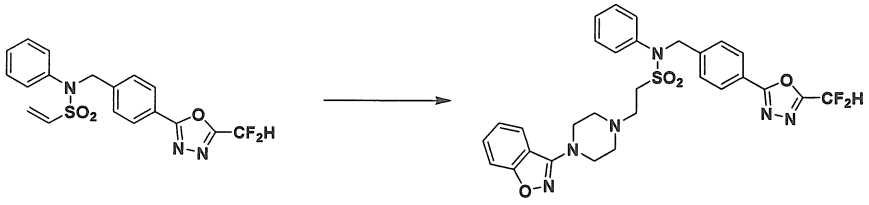
Ví dụ 332: Hợp chất 11843, 2-(1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 2,3-dihydro-1H-benz[de]isoquinolin (0,086 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu vàng cam (0,040 g, 27,9%).

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,94 – 7,87 (m, 2 H), 7,78 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,53 – 7,17 (m, 12 H), 4,98 (s, 2 H), 4,05 (d, 4 H, J = 11,8 Hz), 3,62 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 3,16 – 3,04 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 561,3 (M^++1).

Ví dụ 333: Hợp chất 11844, 2-(4-(benzo[d]isoxazol-3-yl)piperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit

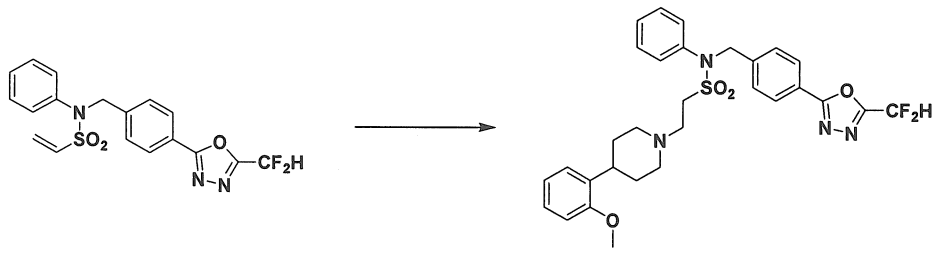


Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisoxazole,

96% (0,104 g, 0,511 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (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 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 = 3-5%) để thu được 2-(4-(benzo[d]isoxazol-3-yl)piperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,030 g, 19,7%).

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,98 (dd, 2 H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,63 – 7,48 (m, 5 H), 7,46 (dd, 2 H, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,35 (t, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,35 – 7,21 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,52 (dd, 6H, J = 6,1, 3,8 Hz), 2,87 (dd, 2 H, J = 8,4, 6,2 Hz), 2,67 (t, 4 H, J = 4,9 Hz); **LRMS** (ES) m/z 595,3 (M^++1).

Ví dụ 334: Hợp chất 11845, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-methoxyphenyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit



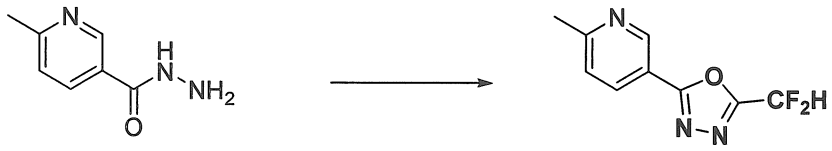
Dung dịch của N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), 4-(2-methoxyphenyl)piperidin (0,098 g, 0,511 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,022 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng 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, axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 10-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-

1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-(4-(2-methoxyphenyl)piperidin-1-yl)-N-phenyletan-1-sulfonamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,070 g, 47,0%).

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8,08 – 8,00 (m, 2 H), 7,60 – 7,53 (m, 2 H), 7,49 – 7,25 (m, 6 H), 7,24 – 7,13 (m, 2 H), 6,98 – 6,87 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,53 – 3,41 (m, 2 H), 3,10 (d, 2 H, *J*=11,3 Hz), 3,06 – 2,93 (m, 2 H), 2,31 (td, 2 H, *J* = 11,3, 3,7 Hz), 1,86 – 1,72 (m, 5 H); **LRMS** (ES) m/z 583,4 (M^++1).

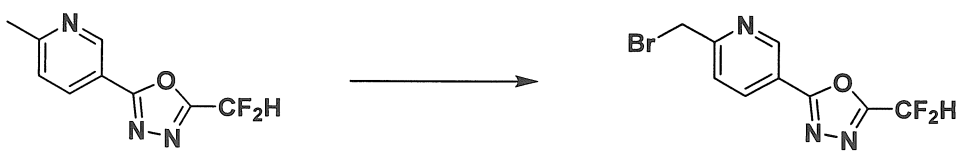
Ví dụ 335: Hợp chất 11847, (S)-1-(2-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit

Bước 1: 2-(diflometyl)-5-(6-metylpyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol



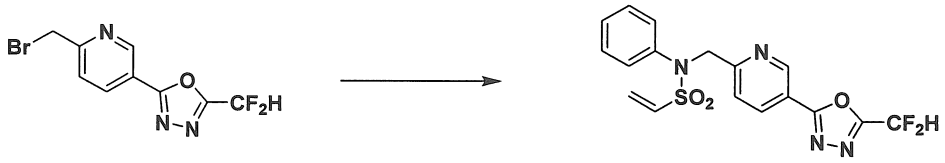
Dung dịch của 6-metylpyridin-3-cacbohydrazit (5,000 g, 33,075 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (12,336 ml, 99,226 mmol) và trietyl amin (23,050 ml, 165,377 mmol) trong tetrahydrofuran (40 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được 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 (SiO2, cột 12 g, diclorometan/metanol = 0-5%) để thu được 2-(diflometyl)-5-(6-metylpyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu nâu (6,200 g, 88,8%).

Bước 2: 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



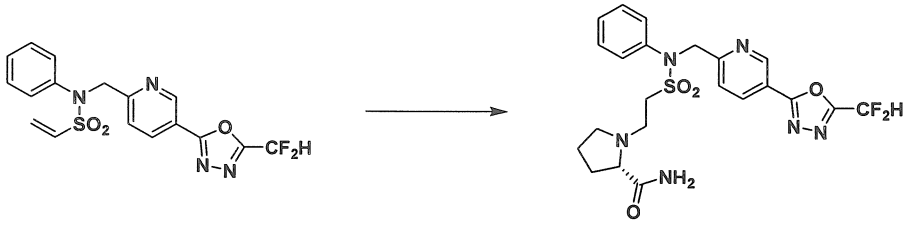
Hỗn hợp của 2-(diflometyl)-5-(6-metylpyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol (6,200 g, 29,360 mmol), N-bromosuccinimit (5,487 g, 30,828 mmol) và azobisisobutyronitril (0,482 g, 2,936 mmol) trong cloroform (100 ml) được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch N-natri thiosunfat ($Na_2S_2O_3$) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp phản ứng 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 = 10-20%) để thu được 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu tím đậm (1,830 g, 21,5%).

Bước 3: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletensulfonamit



Dung dịch của N-phenyletensulfonamit (1,830 g, 9,987 mmol), 2-(6-(bromometyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,897 g, 9,987 mmol), kali cacbonat (1,380 g, 9,987 mmol) và kali iodua (0,166 g, 0,999 mmol) trong N,N-dimetylmetanamit (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, và cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. 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 = 10-20%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletensulfonamit dưới dạng chất rắn màu nâu (1,890 g, 48,2%).

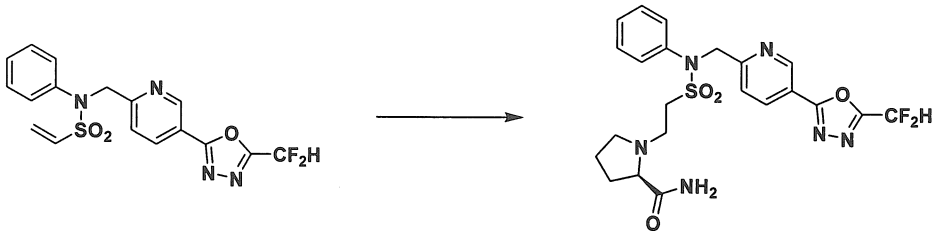
Bước 4: Hợp chất 11847



Dung dịch của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), L-prolinamit (0,058 g, 0,510 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,019 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 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 = 5-10%) để thu được (S)-1-(2-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 31,0%).

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 9,17 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,44 (dd, 1 H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 8,3, 0,8 Hz), 7,52 – 7,45 (m, 2 H), 7,45 – 7,29 (m, 3 H), 7,34 – 7,20 (m, 2 H), 5,17 (s, 1 H), 3,55 (ddd, 2 H, J = 7,4, 6,2, 3,0 Hz), 3,33 – 3,22 (m, 2 H), 3,26 – 3,11 (m, 1 H), 3,14 – 2,99 (m, 1 H), 2,99 – 2,80 (m, 1 H), 2,40 (td, 1 H, J = 9,2, 6,7 Hz), 2,28 – 2,12 (m, 1 H), 1,92 – 1,71 (m, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 507,1 (M^++1).

Ví dụ 336: Hợp chất 11848, (R)-1-(2-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit

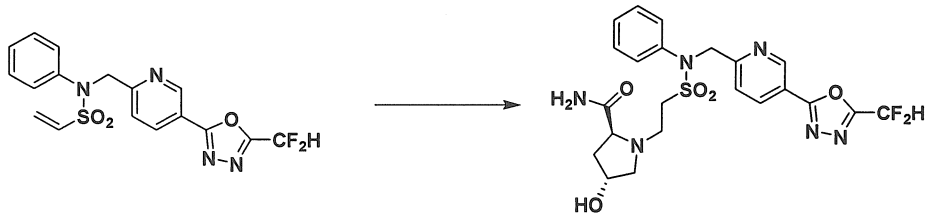


Dung dịch của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), D-(-)-prolinamit (0,058 g,

0,510 mmol) và diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,019 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 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 = 5-10%) để thu được (R)-1-(2-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)pyrolidin-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,045 g, 34,9%).

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 9,17 (dd, 1 H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,43 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,55 – 7,44 (m, 2 H), 7,46 – 7,35 (m, 1 H), 7,40 – 7,19 (m, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 3,63 – 3,46 (m, 2 H), 3,32 – 2,76 (m, 3 H), 2,65 (q, 1 H, J = 7,3 Hz), 2,45 – 2,28 (m, 1 H), 2,30 – 2,12 (m, 1 H), 1,92 – 1,71 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 507,3 (M^++1).

Ví dụ 337: Hợp chất 11849, (2S,4R)-1-(2-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)-4-hydroxypyrolidin-2-cacboxamit



Dung dịch của N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyletensulfonamit (0,100 g, 0,255 mmol), (2S,4R)-4-hydroxypyrolidin-2-cacboxamit; hydroclorua (0,085 g, 0,510 mmol) và diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,019 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 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 = 5-10%) để thu được (2S,4R)-1-(2-(N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-

yl)metyl)-N-phenylsunfamoyl)etyl)-4-hydroxypyrolidin-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,050 g, 37,5%).

^{1}H NMR(400 MHz, CD3OD): δ 9,17 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,43 (dd, 1 H, J = 14,5, 3,8 Hz), 7,76 (d, 1 H, J = 14,4 Hz), 7,55 – 7,30 (m, 5 H), 7,31 – 7,10 (m, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,34 – 4,31 (m, 1 H), 3,57 – 3,55 (m, 2 H), 3,53 – 3,46 (m, 1 H), 3,45 – 3,26 (m, 3 H), 3,24 – 3,01 (m, 1 H), 2,48 – 2,45 (m, 1 H), 2,16 – 2,13 (m, 1 H), 2,00 – 1,95 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 523,3 (M^++1).

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 µg enzym và 10 µM 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	11044	Không xác định	331	302
2	11045	Không xác định	158	633
3	11078	Không xác định	3467	29
4	11088	51360	127	404
5	11089	47853	50	957
6	11120	Không xác định	38	2631
7	11121	Không xác định	2536	39
8	11128	Không xác định	520	192
9	11129	Không xác định	2101	48
10	11133	Không xác định	345	290
11	11151	Không xác định	135	741
12	11152	Không xác định	58	1724
13	11153	Không xác định	126	793
14	11154	Không xác định	19	5263
15	11155	Không xác định	80	1250
16	11156	Không xác định	29	3448
17	11167	34219	38	900
18	11168	Không xác định	23	4348
19	11169	41062	38	1081
20	11170	Không xác định	14	7143
21	11171	26607	21	1267
22	11172	Không xác định	9	11111
23	11173	28620	661	43
24	11174	Không xác định	1310	76
25	11175	Không xác định	179	559
26	11176	Không xác định	28	3571
27	11177	18908	57	332
28	11178	Không xác định	20	5000
29	11179	7809	37	211
30	11180	Không xác định	62	1613

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
31	11181	Không xác định	33	3030
32	11182	Không xác định	17	5882
33	11183	Không xác định	235	426
34	11184	2274	36	63
35	11186	Không xác định	231	433
36	11190	19512	129	151
37	11191	Không xác định	20	5000
38	11192	7005	65	108
39	11193	Không xác định	27	3704
40	11194	Không xác định	65	1538
41	11195	Không xác định	64	1563
42	11196	28672	65	441
43	11197	Không xác định	15	6667
44	11216	27965	76	368
45	11217	Không xác định	13	7692
46	11218	Không xác định	233	429
47	11219	Không xác định	94	1064
48	11220	26204	31	845
49	11221	Không xác định	101	990
50	11222	Không xác định	412	243
51	11225	Không xác định	24	4167
52	11226	11576	39	297
53	11227	Không xác định	23	4348
54	11229	Không xác định	85	1176
55	11230	Không xác định	33	3030
56	11231	Không xác định	22	4545
57	11248	Không xác định	112	893
58	11249	Không xác định	37	2703
59	11250	Không xác định	100	1000

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
60	11251	Không xác định	64	1563
61	11252	Không xác định	39	2564
62	11253	Không xác định	666	150
63	11254	Không xác định	29	3448
64	11255	Không xác định	47	2128
65	11256	Không xác định	13	7692
66	11271	Không xác định	129	775
67	11272	Không xác định	51	1961
68	11273	Không xác định	79	1266
69	11274	Không xác định	41	2439
70	11275	Không xác định	73	1370
71	11276	Không xác định	25	4000
72	11277	Không xác định	187	535
73	11278	Không xác định	52	1923
74	11279	Không xác định	111	901
75	11280	Không xác định	79	1266
76	11281	Không xác định	44	2273
77	11282	Không xác định	128	781
78	11283	Không xác định	54	1852
79	11284	Không xác định	27	3704
80	11287	Không xác định	29	3448
81	11288	Không xác định	47	2128
82	11289	Không xác định	28	3571
83	11290	Không xác định	49	2041
84	11291	Không xác định	31	3226
85	11292	Không xác định	56	1786
86	11323	Không xác định	110	909
87	11324	Không xác định	21	4762
88	11338	Không xác định	513	195

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
89	11345	Không xác định	28	3571
90	11346	Không xác định	23	4348
91	11347	Không xác định	103	971
92	11348	Không xác định	132	758
93	11350	Không xác định	10	10000
94	11351	Không xác định	69	1449
95	11352	Không xác định	8	12500
96	11353	Không xác định	26	3846
97	11354	Không xác định	8	12500
98	11355	Không xác định	16	6250
99	11366	Không xác định	11	9091
100	11367	Không xác định	16	6250
101	11368	Không xác định	15	6667
102	11372	Không xác định	9	11111
103	11373	Không xác định	10	10000
104	11377	Không xác định	22	4545
105	11386	Không xác định	76	1316
106	11387	Không xác định	92	1087
107	11388	Không xác định	75	1333
108	11389	Không xác định	960	104
109	11390	Không xác định	13	7692
110	11392	Không xác định	100	1000
111	11402	Không xác định	76	1316
112	11403	Không xác định	78	1282
113	11404	Không xác định	105	952
114	11405	Không xác định	67	1493
115	11406	Không xác định	230	435
116	11411	Không xác định	7	14286
117	11412	Không xác định	12	8333
118	11426	Không xác định	13	7692

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
119	11427	Không xác định	284	352
120	11428	Không xác định	15	6667
121	11429	18704	65	288
122	11430	22220	42	529
123	11431	28088	62	453
124	11432	16510	61	271
125	11433	Không xác định	12	8333
126	11447	Không xác định	18	5556
127	11448	Không xác định	21	4762
128	11451	27165	9	3018
129	11452	27515	8	3439
130	11460	27271	10	2727
131	11461	27690	10	2769
132	11462	21083	8	2635
133	11463	22309	8	2789
134	11497	21816	8	2727
135	11501	56678	15	3779
136	11502	78107	14	5579
137	11503	71875	15	4792
138	11504	86221	18	4790
139	11505	60400	13	4646
140	11506	59719	12	4977
141	11507	51403	14	3672
142	11508	49567	23	2155
143	11514	40350	43	938
144	11518	39843	68	586
145	11520	Không xác định	32	3125
146	11521	43329	18	2407
147	11522	Không xác định	24	4167
148	11539	Không xác định	23	4348

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
149	11540	Không xác định	10	10000
150	11541	Không xác định	16	6250
151	11552	Không xác định	14	7143
152	11553	Không xác định	17	5882
153	11554	Không xác định	23	4348
154	11564	Không xác định	21	4762
155	11565	46512	149	312
156	11566	Không xác định	89	1124
157	11567	30926	4326	7
158	11573	2544	2290	1
159	11582	Không xác định	23	4348
160	11583	Không xác định	23	4348
161	11588	Không xác định	44	2273
162	11589	Không xác định	43	2326
163	11605	Không xác định	Không xác định	Không xác định
164	11606	Không xác định	1520	66
165	11625	Không xác định	139	719
166	11628	Không xác định	48	2083
167	11629	Không xác định	96	1041
168	11630	Không xác định	31	3225
169	11631	Không xác định	229	436
170	11632	Không xác định	63	1587
171	11633	Không xác định	46	2173
172	11634	Không xác định	48	2083
173	11636	Không xác định	116	862
174	11637	66980	20	3349
175	11638	40912	23	1778
176	11639	77694	42	1849
177	11645	77906	61	1277
178	11646	108816	15	7254

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
179	11647	79792	22	3626
180	11648	498032	60	8300
181	11655	Không xác định	58	1724
182	11656	Không xác định	63	1587
183	11657	Không xác định	82	1219
184	11658	Không xác định	40	2500
185	11663	Không xác định	173	578
186	11665	Không xác định	19	5263
187	11668	Không xác định	138	724
188	11669	Không xác định	111	900
189	11675	Không xác định	182	549
190	11676	Không xác định	71	1408
191	11677	Không xác định	57	1754
192	11678	54610	56	975
193	11679	61331	23	2666
194	11680	76400	29	2634
195	11681	Không xác định	15	6667
196	11682	Không xác định	22	4545
197	11683	Không xác định	7	14285
198	11684	Không xác định	16	6250
199	11685	Không xác định	17	5882
200	11686	60296	92,1	654
201	11687	79144	106,7	741
202	11688	20214	47,7	423
203	11689	20008	46,6	429
204	11690	54825	224,5	244
205	11691	34216	80,5	425
206	11692	71655	54,7	1309
207	11693	Không xác định	504,2	198
208	11694	Không xác định	464	215

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
209	11695	61397	200,5	306
210	11696	51448	177,7	289
211	11697	Không xác định	988,4	101
212	11698	Không xác định	661	151
213	11699	Không xác định	128,8	776
214	11700	Không xác định	127,8	782
215	11705	Không xác định	156,9	637
216	11706	Không xác định	662,4	150
217	11707	42459	71,1	597
218	11708	65126	77,8	837
219	11709	80425	75,5	1065
220	11710	29435	50,9	578
221	11711	61289	70,1	874
222	11712	Không xác định	377,9	264
223	11717	Không xác định	113,7	879
224	11718	Không xác định	73,9	1353
225	11719	Không xác định	84,9	1177
226	11721	Không xác định	21,1	4739
227	11722	41031	32,4	1266
228	11723	Không xác định	78,6	1272
229	11724	Không xác định	134,9	741
230	11725	Không xác định	242,6	412
231	11726	Không xác định	127,8	782
232	11727	33464	56,3	594
233	11728	21592	47,6	453
234	11729	Không xác định	1763	56
235	11730	Không xác định	2531	39
236	11731	Không xác định	1752	57
237	11732	Không xác định	542,3	184

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
238	11733	Không xác định	490,4	203
239	11734	Không xác định	754,9	132
240	11735	Không xác định	809	123
241	11736	Không xác định	461,2	216
242	11737	Không xác định	69,4	1440
243	11738	Không xác định	68,2	1466
244	11739	Không xác định	674,9	148
245	11740	Không xác định	530,9	188
246	11741	Không xác định	1742	57
247	11742	Không xác định	239,1	418
248	11743	Không xác định	68,2	1466
249	11744	Không xác định	531	188
250	11745	Không xác định	231,2	432
251	11746	Không xác định	127,4	784
252	11747	Không xác định	95,2	1050
253	11748	Không xác định	433,3	230
254	11749	Không xác định	390,7	255
255	11750	Không xác định	1294	77
256	11751	Không xác định	85,4	1170
257	11752	Không xác định	115,1	868
258	11753	Không xác định	104,9	953
259	11754	Không xác định	70,4	1420
260	11755	Không xác định	72,6	1377
261	11756	Không xác định	377,5	264
262	11757	Không xác định	69,1	1447
263	11758	Không xác định	96,2	1039
264	11759	Không xác định	101,6	984
265	11760	Không xác định	196,7	508
266	11761	Không xác định	102,4	976
267	11762	Không xác định	999,6	100

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
268	11763	Không xác định	105,4	948
269	11764	Không xác định	136,7	731
270	11765	Không xác định	189,8	526
271	11766	Không xác định	312,7	319
272	11767	Không xác định	118,4	844
273	11768	Không xác định	38,3	2610
274	11769	Không xác định	278,3	359
275	11770	Không xác định	886,3	112
276	11771	Không xác định	321,1	311
277	11772	Không xác định	48,6	2057
278	11773	Không xác định	269,7	370
279	11774	Không xác định	66,5	1503
280	11775	Không xác định	34,4	2906
281	11776	Không xác định	881,8	113
282	11777	Không xác định	28,8	3472
283	11778	Không xác định	36,7	2724
284	11779	Không xác định	40,1	2493
285	11780	Không xác định	52,8	1893
286	11781	Không xác định	18,8	5319
287	11782	Không xác định	24,8	4032
288	11783	Không xác định	69,4	1440
289	11784	Không xác định	31,7	3154
290	11785	Không xác định	47,8	2092
291	11786	Không xác định	54,7	1828
292	11790	Không xác định	44,6	2227
293	11791	Không xác định	47,3	2114
294	11792	Không xác định	82,1	1218
295	11793	Không xác định	58,2	1718
296	11794	Không xác định	45,6	2192
297	11795	Không xác định	68,2	1466

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
298	11796	Không xác định	1777	56
299	11797	Không xác định	121,7	821
300	11798	Không xác định	185,8	538
301	11799	Không xác định	193,6	516
302	11800	Không xác định	44,4	2252
303	11801	Không xác định	34,0	2941
304	11802	Không xác định	35,1	2849
305	11803	Không xác định	21,8	4587
306	11804	Không xác định	32,1	3115
307	11805	Không xác định	33,1	3021
308	11806	Không xác định	25,0	4000
309	11807	Không xác định	63,1	1584
310	11808	Không xác định	34,7	2881
311	11809	Không xác định	30,1	3222
312	11810	Không xác định	35,8	2793
313	11811	Không xác định	42,4	2358
314	11812	Không xác định	32,9	3039
315	11813	Không xác định	34,1	2932
316	11814	Không xác định	1134	88
317	11815	Không xác định	75,4	1326
318	11816	Không xác định	37,1	2695
319	11817	Không xác định	58,2	1718
320	11818	Không xác định	60,7	1647
321	11819	Không xác định	351	284
322	11820	Không xác định	60,5	1652
323	11821	Không xác định	133,8	747
324	11822	Không xác định	73,28	1365
325	11836	Không xác định	31,78	3147
326	11837	Không xác định	24	4167
327	11838	Không xác định	44,63	2241

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
328	11839	Không xác định	44,73	2236
329	11840	Không xác định	192,2	520
330	11841	Không xác định	35,84	2790
331	11842	Không xác định	825,9	121
332	11843	Không xác định	993,7	101
333	11844	Không xác định	580,6	172
334	11845	Không xác định	973,4	103
335	11847	24519	55,12	445
336	11848	38926	58,9	661
337	11849	Không xác định	62,3	1605

Như được trình bày trên bảng 2 trên đây, các hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế cho thấy hoạt tính ức chế HDAC6 có tính chọn lọc cao 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 tử cung ngoại bào để quan sát và chụp ảnh trong 7 ngày, rồi tiếp đó được xử lý với 1 μM 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

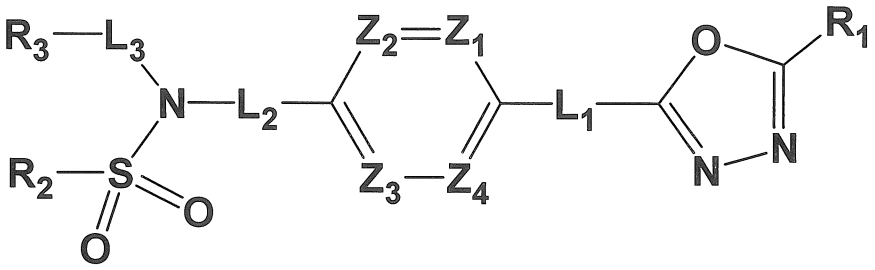
ống nghiêm (*in vitro*) và được xử lý với MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, New York, Mỹ) trong 5 phút cuối để nhuộm ty thể. Sự vận chuyển ty thể đã nhuộm qua sợi trục thần kinh đã được chụp ảnh bằng kính hiển vi cộng hưởng (Leica SP8; Leica Microsystems, Anh) trong 1 phút với khoảng thời gian 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 sulfonamit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế đã cải thiện tốc độ vận chuyển ty thể qua sợi trục thần kinh.

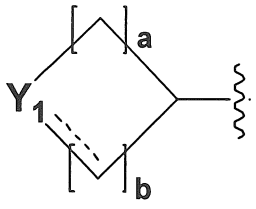
YÊU CẦU BẢO HỘ

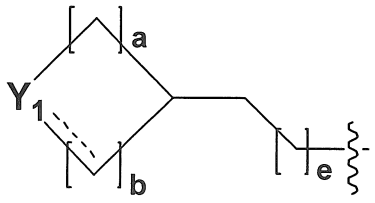
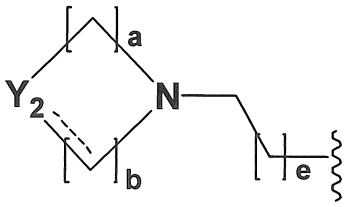
1. Hợp chất 1,3,4-oxadiazol sulfonamit được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:

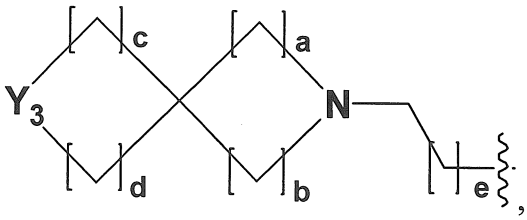
[Công thức I]



trong đó R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

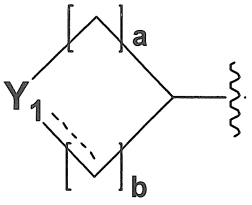
R_2 là $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4)\text{-}C(=O)\text{-}O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O\text{-}C(=O)\text{-}(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-NR^AR^B$, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)-aryl, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl,  ,

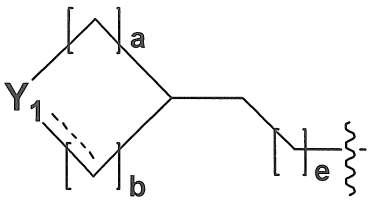
 ,  hoặc

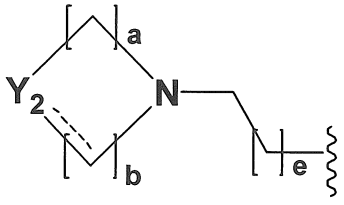
 ,

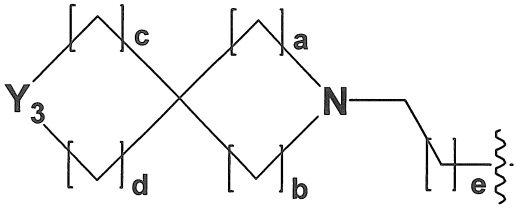
trong đó ít nhất một H của $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-C(=O)-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O-C(=O)-(C_1\text{-}C_4$ alkyl) hoặc $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-NR^AR^B$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)heteroaryl, -aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-CF_3 hoặc -C(=O)-CF_2H, và

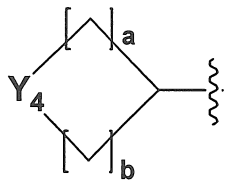
ít nhất một H của 

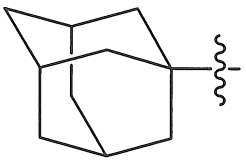
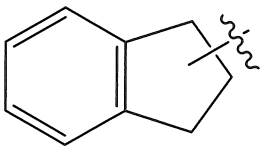
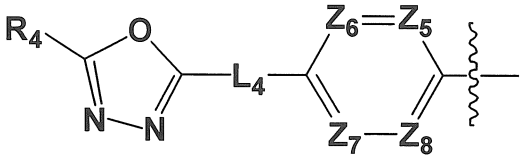
, 

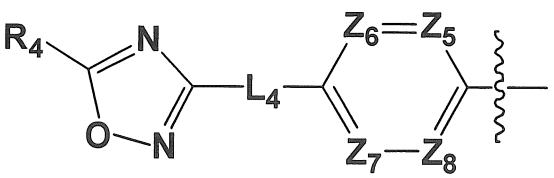
, 

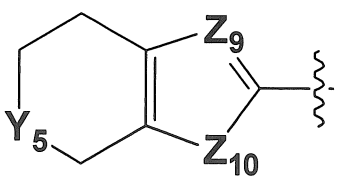
hoặc 

có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -NR^AR^B, -CN, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-CF_3, -C(=O)-CF_2H, -C(=O)-NR^AR^B, -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OC(=O)-CF_2H, -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

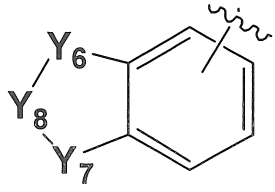
R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, 

, 
, 
, 

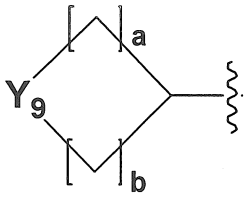
, 

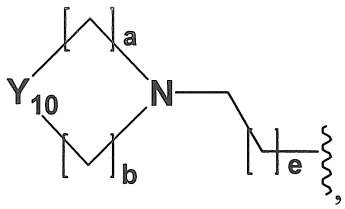
, 

hoặc

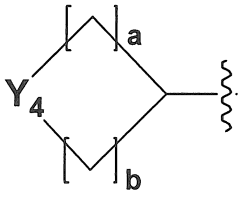


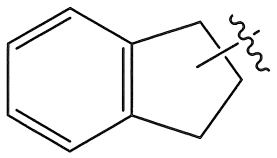
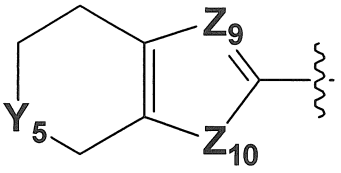
, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

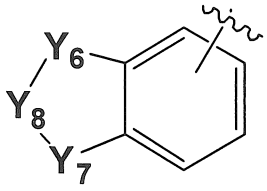
ít nhất một H của –aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-CF_3, -C(=O)-CF_2H, 

hoặc 

,

ít nhất một H của 

, 
, 

hoặc 

có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl);

R_4 là -CX_2H hoặc -CX_3;

L_1 - L_4 độc lập với nhau là một liên kết hoặc -(C_1-C_2 alkylen)-;

Z_1 - Z_8 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất ba trong số Z_1 - Z_4 hoặc Z_5 - Z_8 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H, -X hoặc -O(C_1-C_4 alkyl);

Z_9 và Z_{10} độc lập với nhau là N hoặc S;

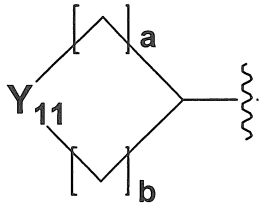
Y_1 - Y_3 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^C-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

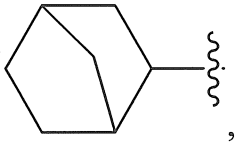
Y_4 - Y_7 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^D- hoặc -O-;

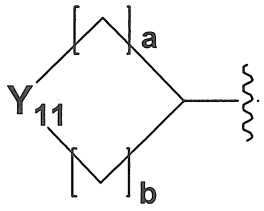
Y_8 là -C(=O), -CH_2- hoặc -NR^E-;

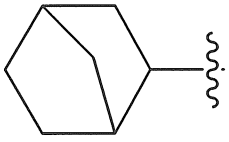
Y_9 và Y_{10} độc lập với nhau là -NR^F- hoặc -$S(=O)_2$-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -C(=O)-CF_2H hoặc -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl);

R^C - R^E độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, 

hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, 

hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -CF_3;

Y_{11} là -CH_2-, -NR^F- hoặc -O-;

R^F là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl) hoặc -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl);

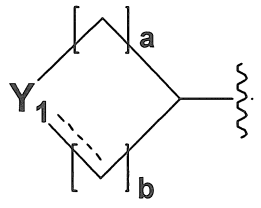
 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, với điều kiện  là liên kết đôi, Y_1 hoặc Y_2 là -CH-;

a đến e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, với điều kiện là a và b có thể không đồng thời là 0, và c và d có thể không đồng thời là 0; và

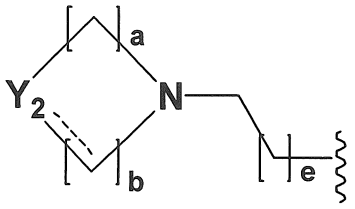
X là F, Cl, Br hoặc I.

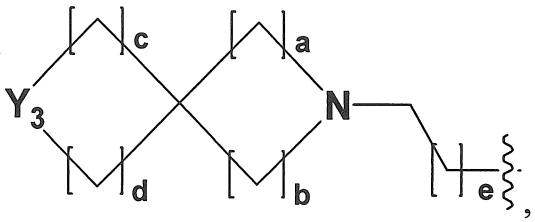
2. Hợp chất, đồng phân hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-C(=O)-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O-C(=O)-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-NR^AR^B$, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, 

,

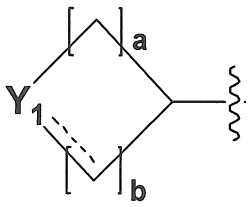


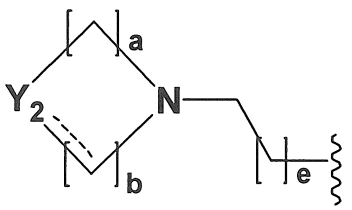
hoặc 

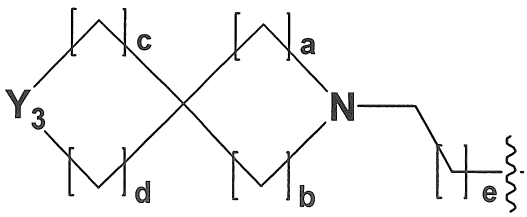
,

trong đó ít nhất một H của $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-C(=O)-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-O-C(=O)-(C_1\text{-}C_4$ alkyl) hoặc $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)$-NR^AR^B$ có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

ít nhất một H của $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)-heteroaryl, -aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi $-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl) hoặc $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl)-OH, và

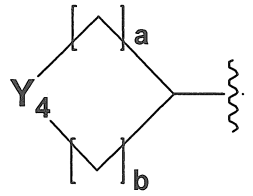
ít nhất một H của 

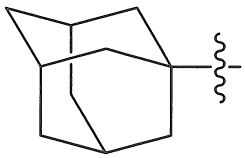
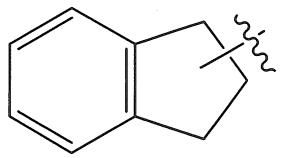
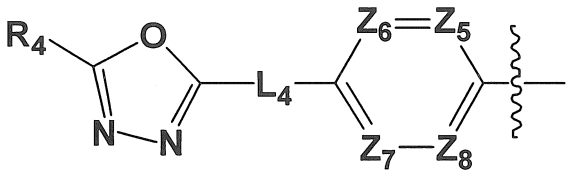
, 

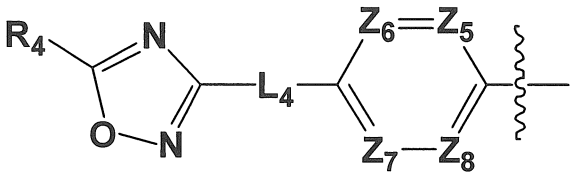
hoặc 

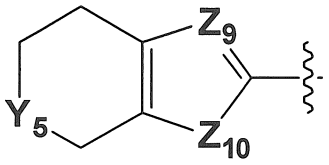
có thể được thế bởi -X, -OH, $-NR^AR^B$, -CN,

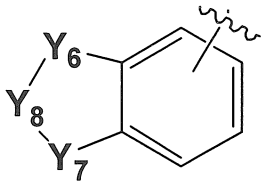
-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B, -C(=O)-NR^AR^B, -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OC(=O)-CF_2H, -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, 

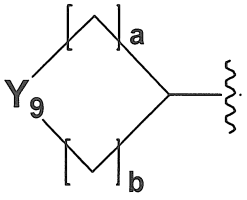
,

,

,


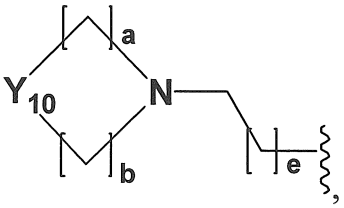
,


,


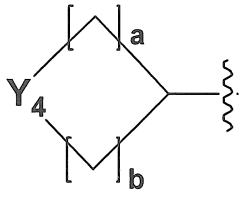
hoặc


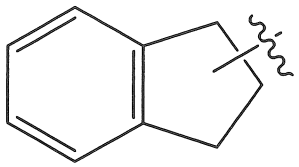
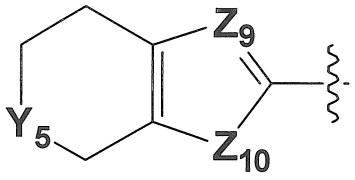
, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH,

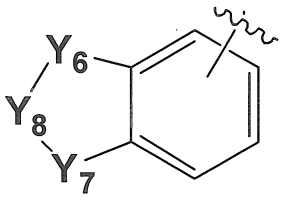
ít nhất một H của -aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), 

hoặc


, và

ít nhất một H của 

,  , 

hoặc 

có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_3-C_6 heteroxycloalkyl);

R_4 là -CX_2H hoặc -CX_3;

L_1 - L_4 độc lập với nhau là một liên kết hoặc -(C_1-C_2 alkylen)-;

Z_1 - Z_8 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất ba trong số Z_1 - Z_4 hoặc Z_5 - Z_8 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H, -X hoặc -O(C_1-C_4 alkyl);

Z_9 và Z_{10} độc lập với nhau là N hoặc S;

Y_1 - Y_3 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^C-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

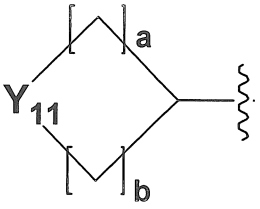
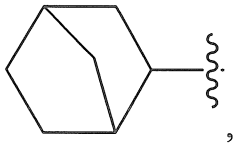
Y_4 - Y_7 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^D- hoặc -O-;

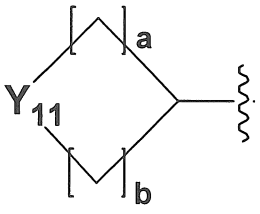
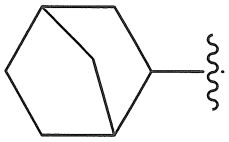
Y_8 là -C(=O), -CH_2- hoặc -NR^E-;

Y_9 và Y_{10} độc lập với nhau là -NR^F- hoặc -$S(=O)_2$-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -C(=O)-CF_2H hoặc -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl);

R^C - R^E độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -

(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl,  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -CF_3;

Y_{11} là -CH_2-, -NR^F- hoặc -O-;

R^F là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl) hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl);

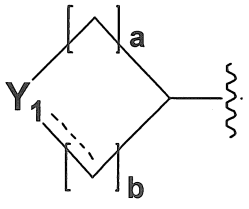
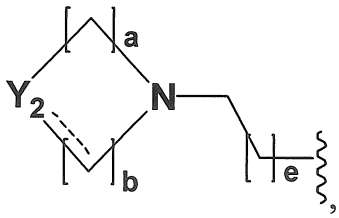
 là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, với điệu kiện  là liên kết đôi, Y_1 hoặc Y_2 là -CH-;

a đến e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, với điều kiện a và b có thể không đồng thời là 0, và c và d có thể không đồng thời là 0; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

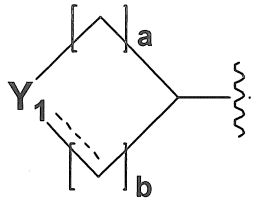
3. Hợp chất, đồng phân hoặc muối dược dụng theo điểm 2, trong đó:

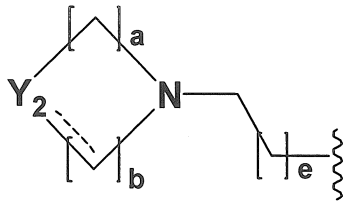
R_1 là -CX_2H;

R_2 là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B, -heteroaryl,  hoặc  ,

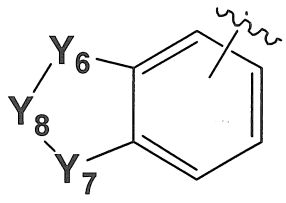
trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B có thể được thế bởi -X hoặc –OH,

ít nhất một H của –heteroaryl có thể được thế bởi -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-OH, và

ít nhất một H của 

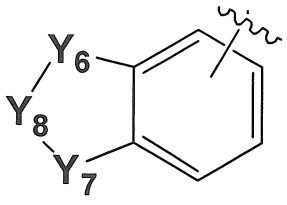
hoặc 

có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-OH;

R_3 là -aryl, -heteroaryl hoặc 

,

trong đó ít nhất một H của –aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3 hoặc -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), và

ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl);

L_1 và L_3 độc lập với nhau là một liên kết;

L_2 là -(C_1 alkylen)-;

Z_1 - Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất hai trong số Z_1 - Z_4 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H hoặc –X;

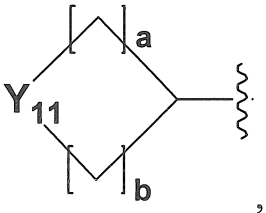
Y_1 là -NR^C-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

Y_2 là -CH_2- hoặc -NR^C-;

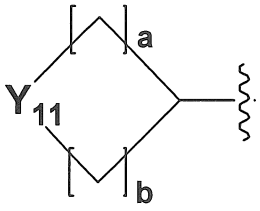
Y_6 và Y_7 độc lập với nhau là -O-;

Y_8 là $-CH_2-$;

R^A và R^B độc lập với nhau là $-(C_1-C_4$ alkyl);

R^C là $-(C_1-C_4$ alkyl), $-(C_1-C_4$ alkyl)-OH, $-C(=O)-(C_1-C_4$ alkyl), $-S(=O)_2-(C_1-C_4$ alkyl) hoặc 

,

trong đó ít nhất một H của 

có thể được thế bởi $-(C_1-C_4$ alkyl);

Y_{11} là $-NR^F-$ hoặc -O-;

R^F là $-(C_1-C_4$ alkyl), $-C(=O)-(C_1-C_4$ alkyl), $-C(=O)-(C_1-C_4$ alkyl)-OH hoặc $-S(=O)_2-(C_1-C_4$ alkyl);

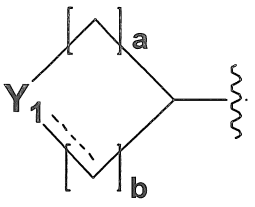
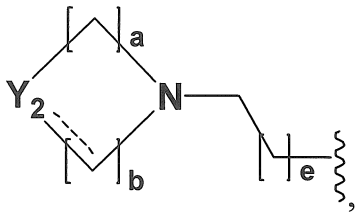
 là liên kết đơn;

a, b và e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1 hoặc 2, với điều kiện a và b có thể không đồng thời là 0; và

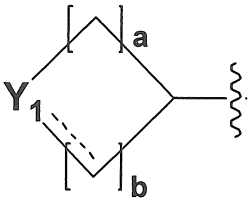
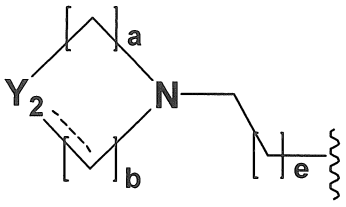
X là F, Cl, Br hoặc I.

4. Hợp chất, đồng phân hoặc muối dược dụng theo điểm 3, trong đó:

R_1 là $-CF_2H$;

R_2 là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-NR^AR^B có thể được thế bởi -X hoặc –OH, và

ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl);

R_3 là –aryl hoặc –heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của –aryl hoặc –heteroaryl có thể được thế bởi -X hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

L_1 và L_3 độc lập với nhau là một liên kết;

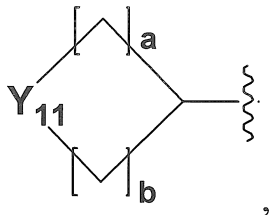
L_2 là -(C_1 alkylen)-;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z, trong đó ít nhất hai trong số Z_1 - Z_4 có thể không đồng thời là N, và R^Z là H hoặc –X;

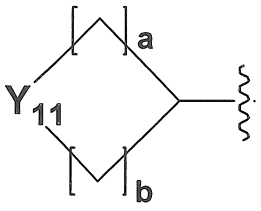
Y_1 là -NR^C-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

Y_2 là -NR^C-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl);

R^C là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) hoặc 

,

trong đó ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -(C_1-C_4 alkyl);

Y_{11} là -NR^F- hoặc -O-;

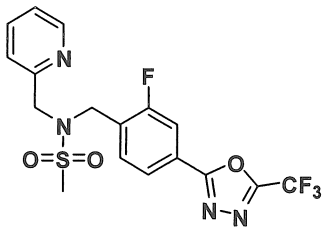
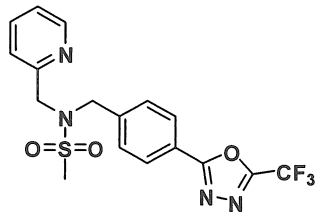
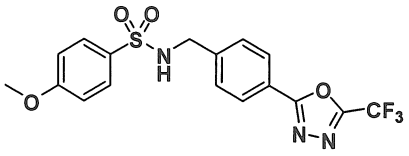
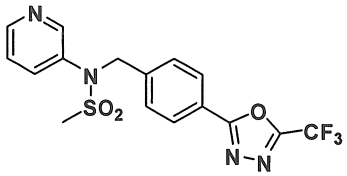
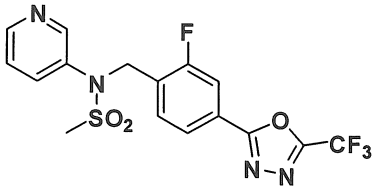
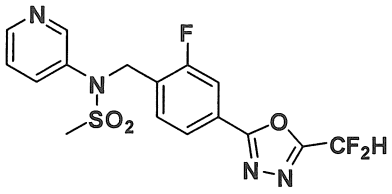
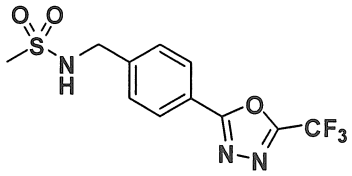
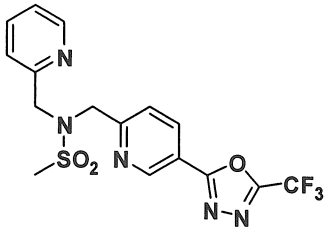
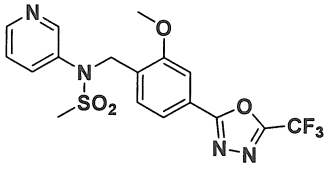
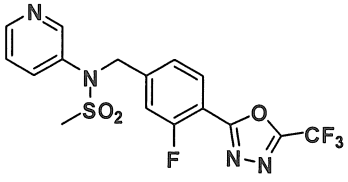
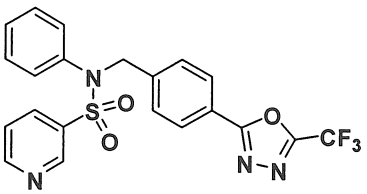
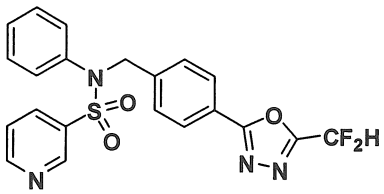
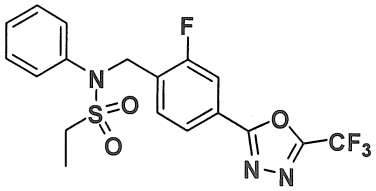
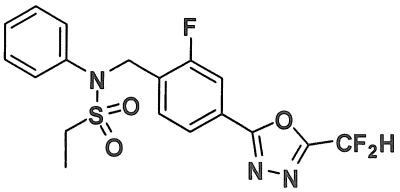
R^F là -(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-OH hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl);

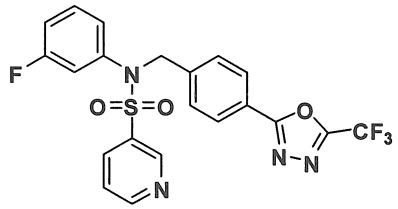
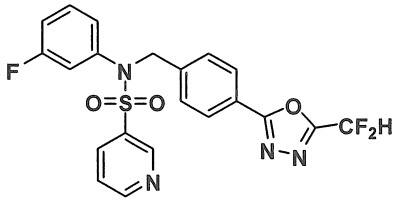
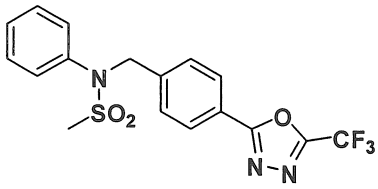
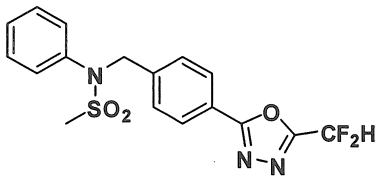
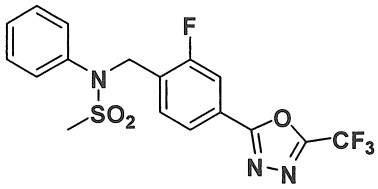
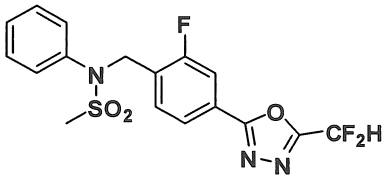
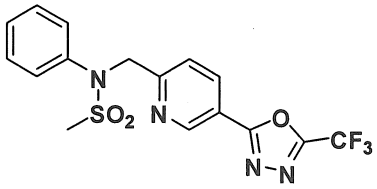
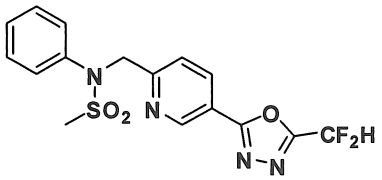
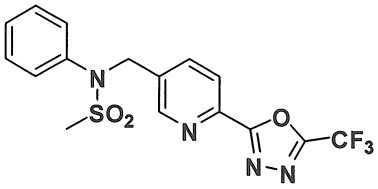
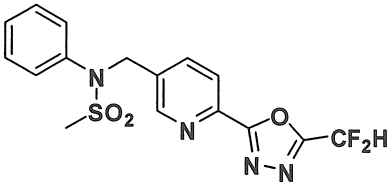
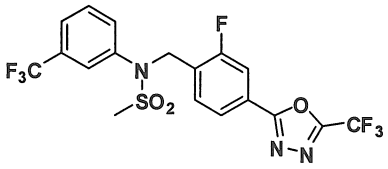
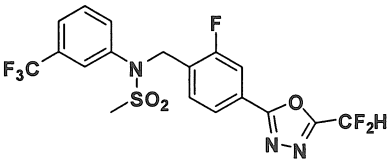
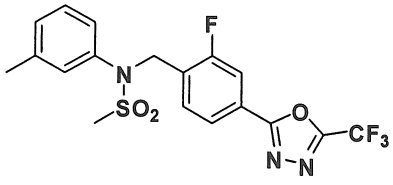
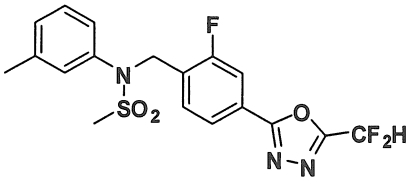
 là liên kết đơn;

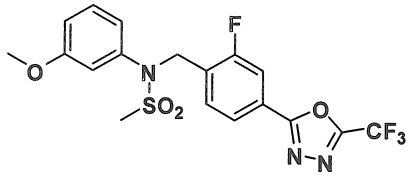
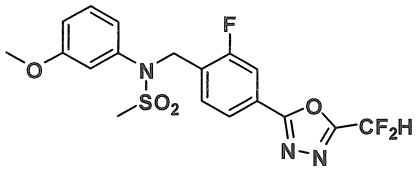
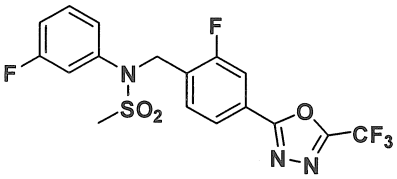
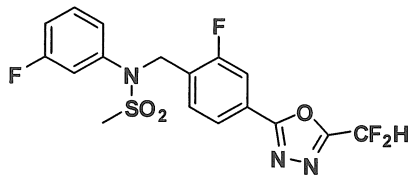
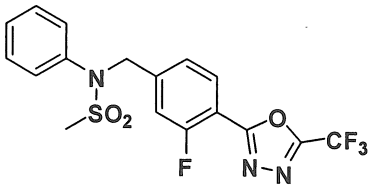
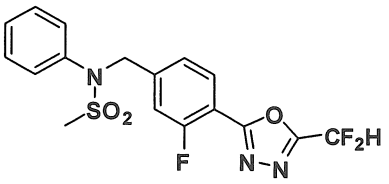
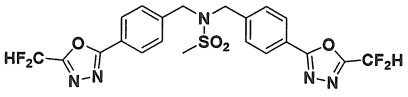
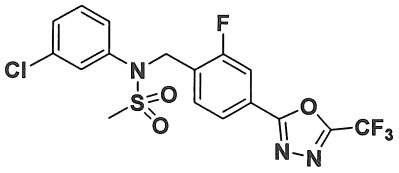
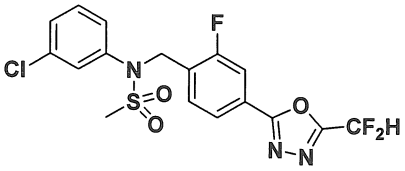
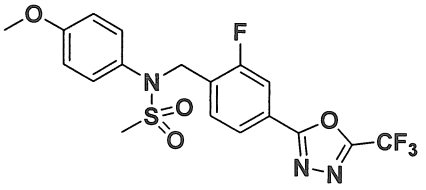
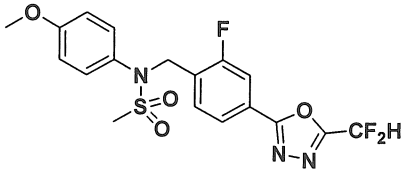
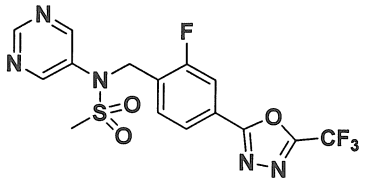
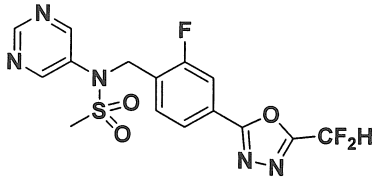
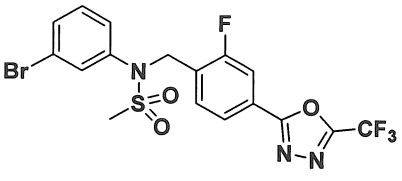
a, b và e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1 hoặc 2, với điều kiện a và b có thể không đồng thời là 0; và

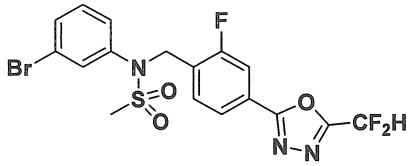
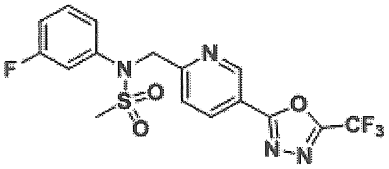
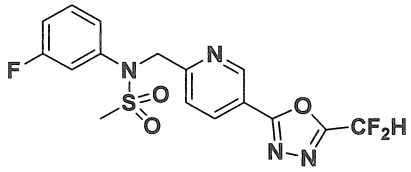
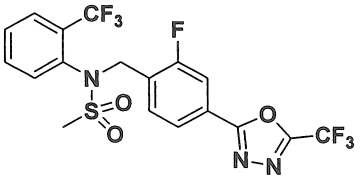
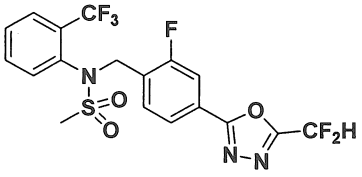
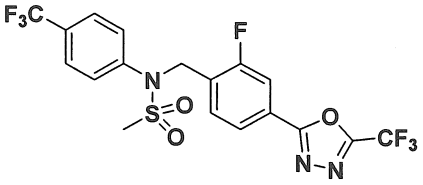
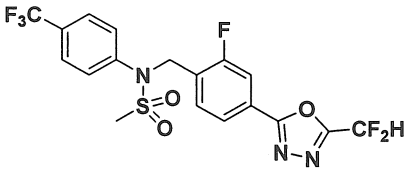
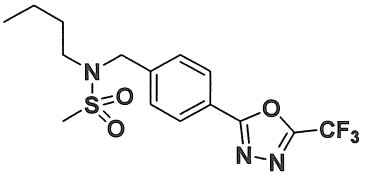
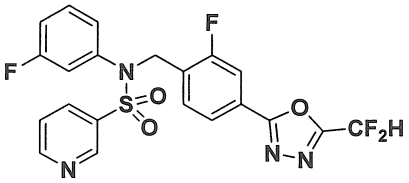
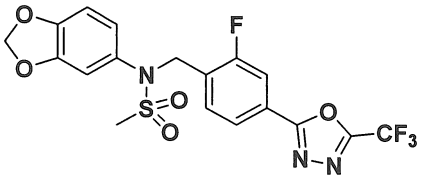
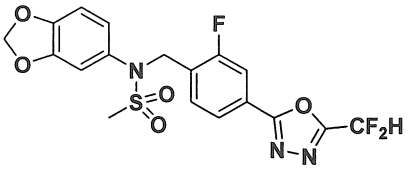
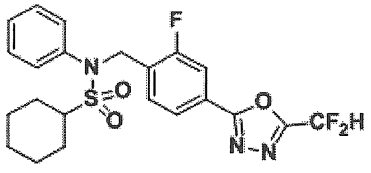
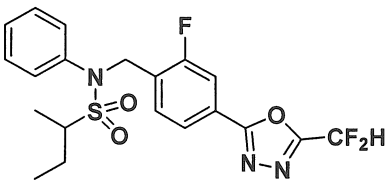
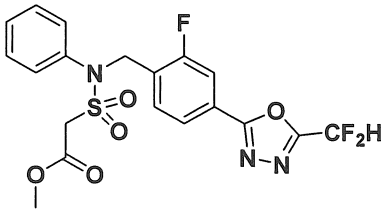
X là F, Cl hoặc Br.

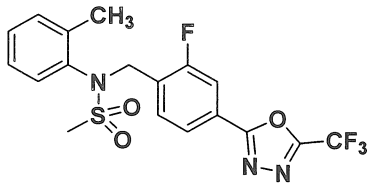
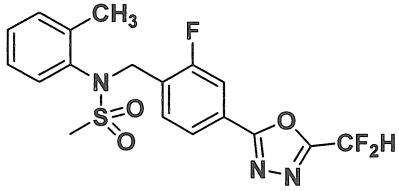
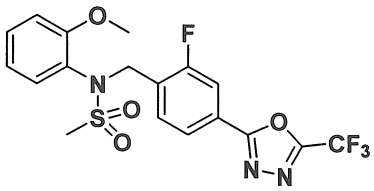
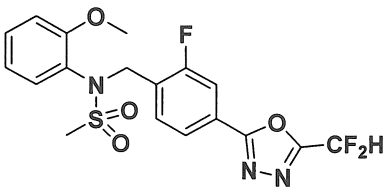
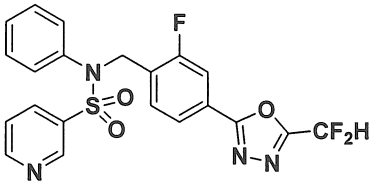
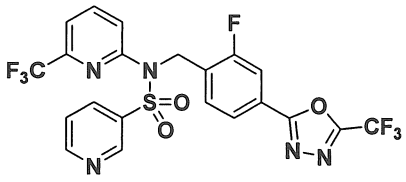
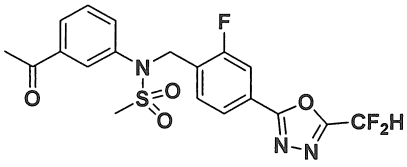
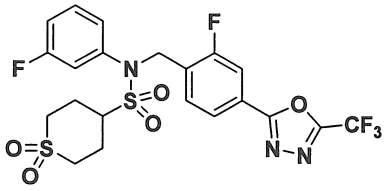
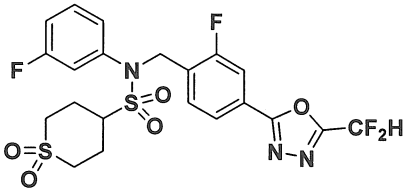
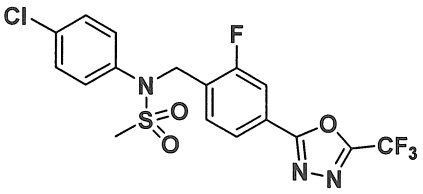
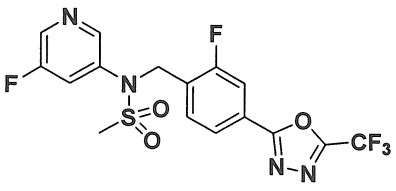
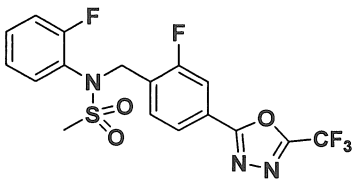
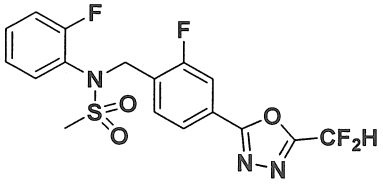
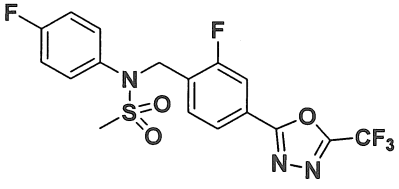
5. Hợp chất, đồng phân hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

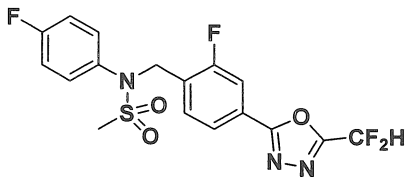
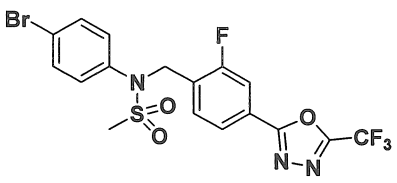
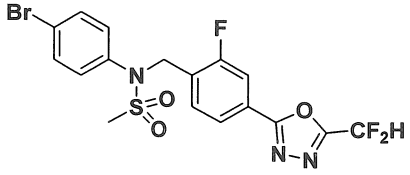
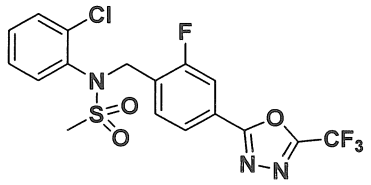
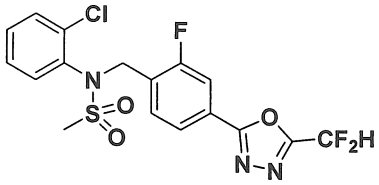
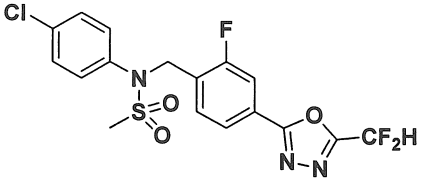
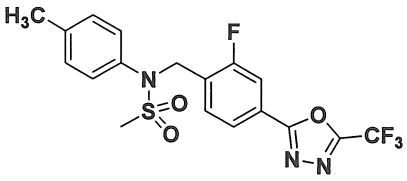
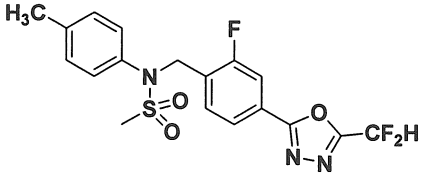
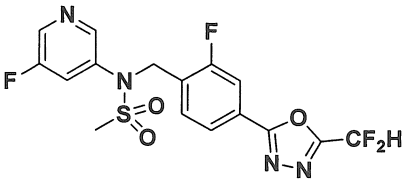
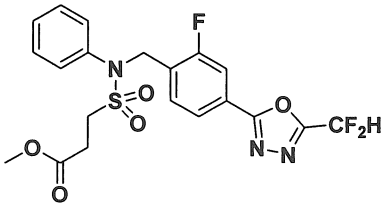
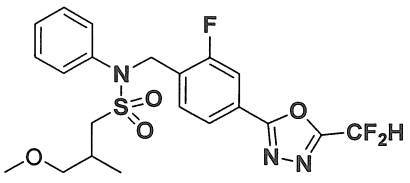
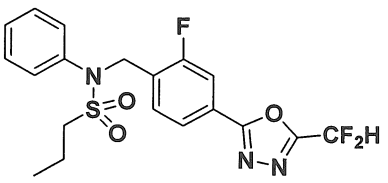
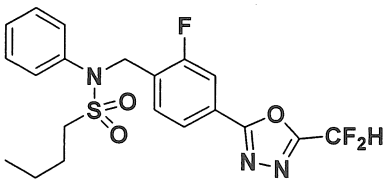
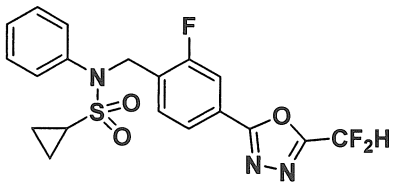
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	11044		2	11045	
3	11078		4	11088	
5	11089		6	11120	
7	11121		8	11128	
9	11129		10	11133	
11	11151		12	11152	
13	11153		14	11154	

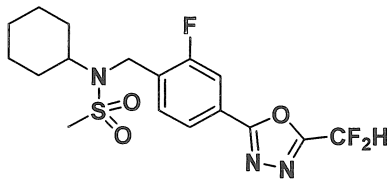
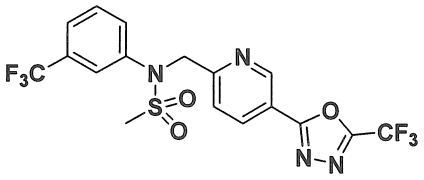
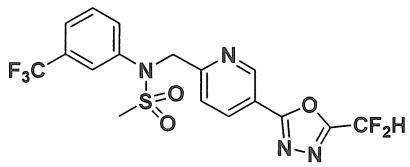
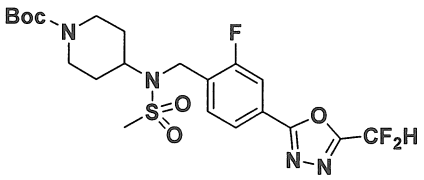
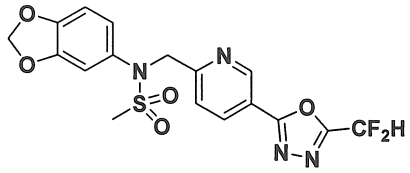
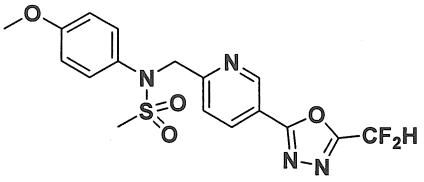
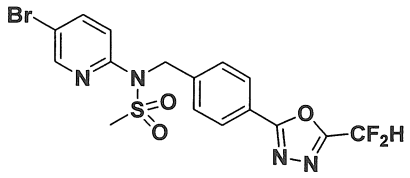
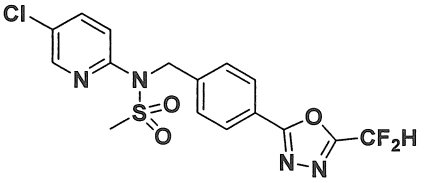
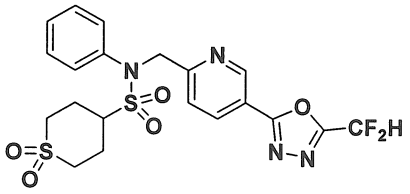
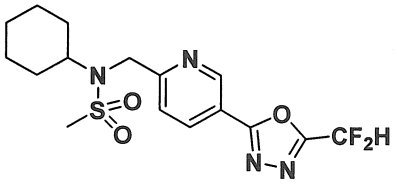
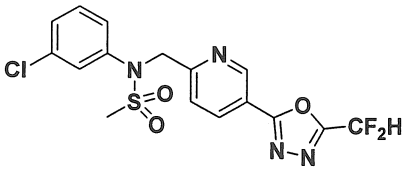
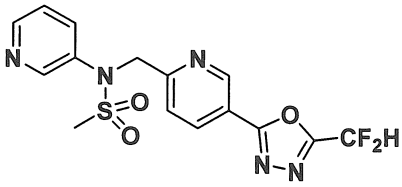
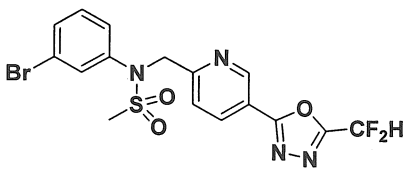
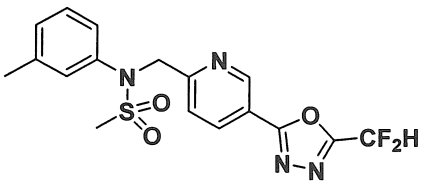
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
15	11155		16	11156	
17	11167		18	11168	
19	11169		20	11170	
21	11171		22	11172	
23	11173		24	11174	
25	11175		26	11176	
27	11177		28	11178	

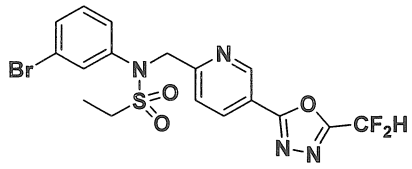
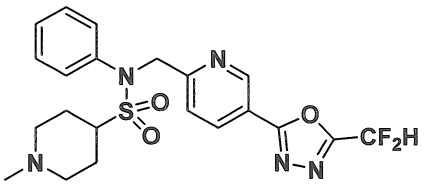
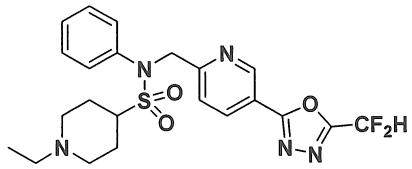
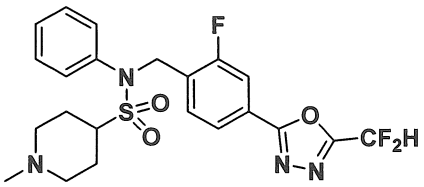
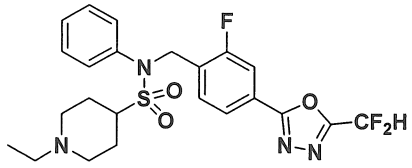
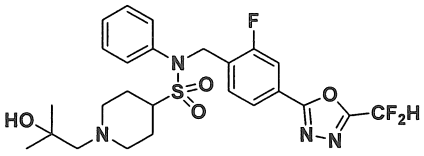
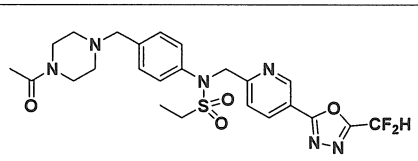
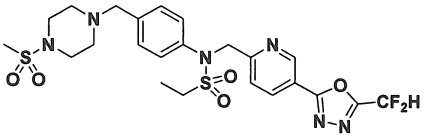
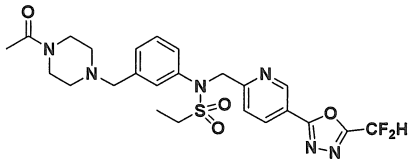
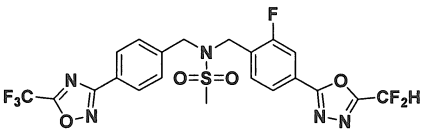
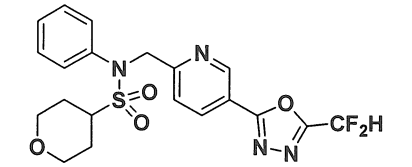
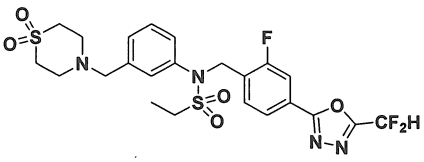
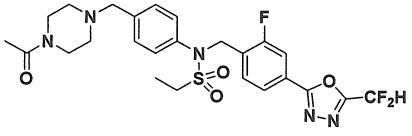
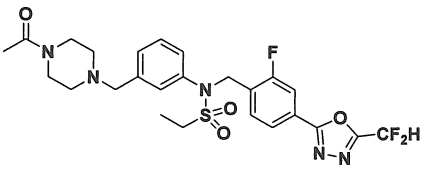
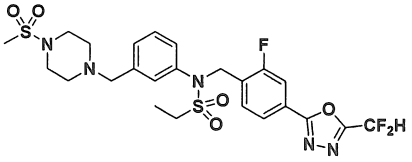
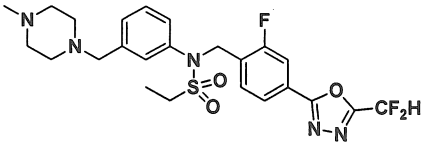
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
29	11179		30	11180	
31	11181		32	11182	
33	11183		34	11184	
35	11186		36	11190	
37	11191		38	11192	
39	11193		40	11194	
41	11195		42	11196	

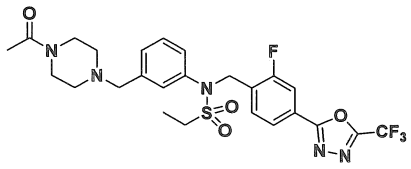
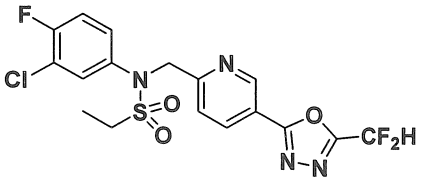
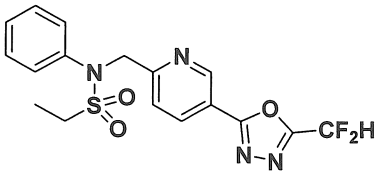
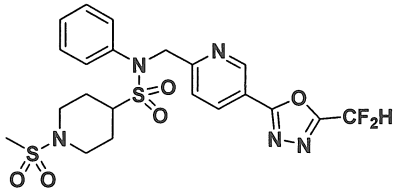
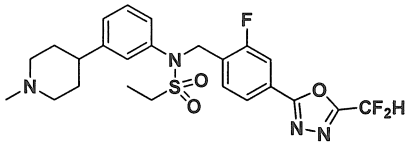
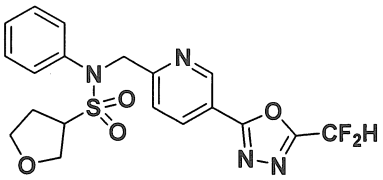
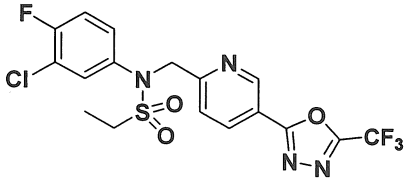
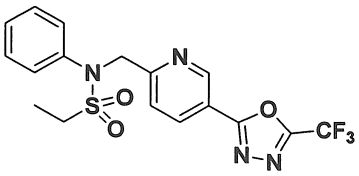
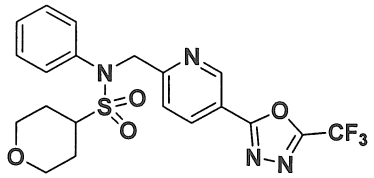
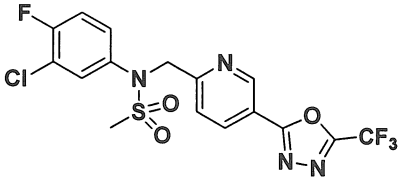
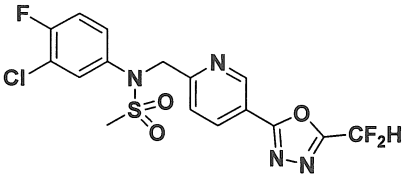
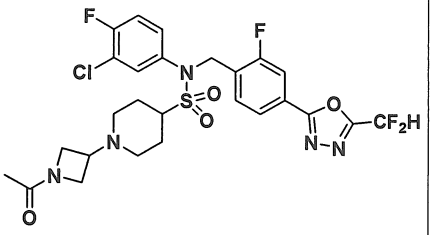
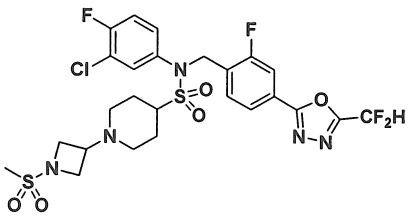
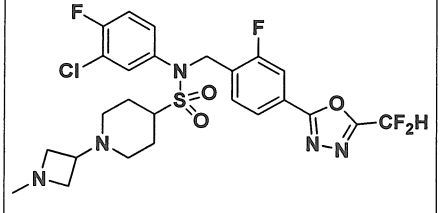
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
43	11197		44	11216	
45	11217		46	11218	
47	11219		48	11220	
49	11221		50	11222	
51	11225		52	11226	
53	11227		54	11229	
55	11230		56	11231	

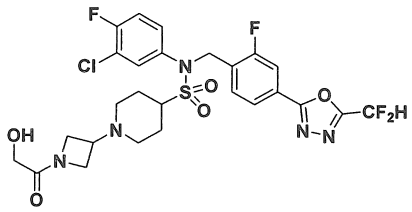
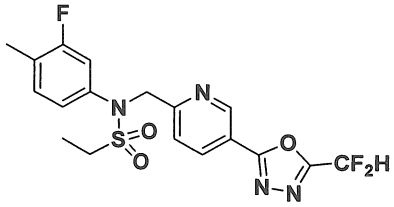
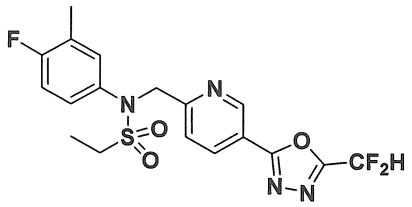
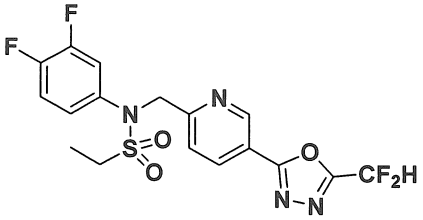
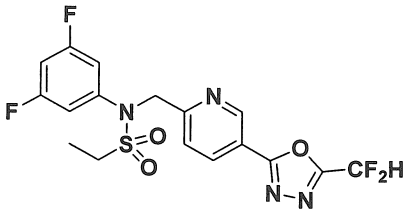
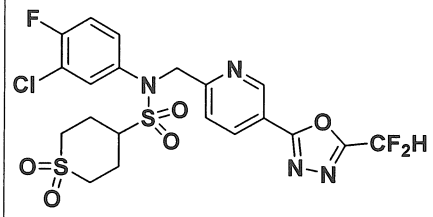
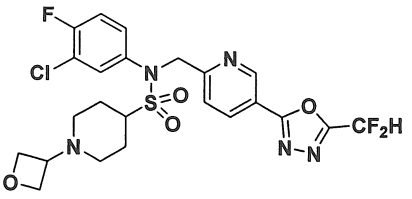
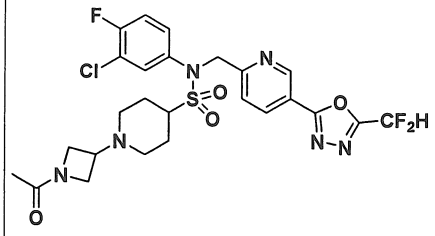
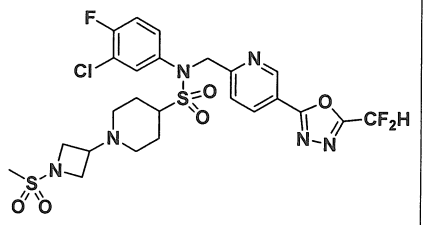
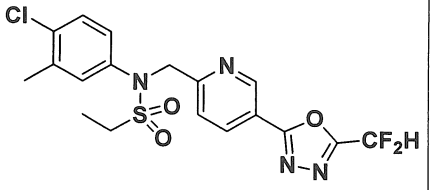
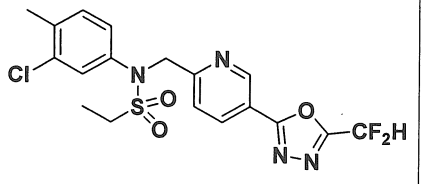
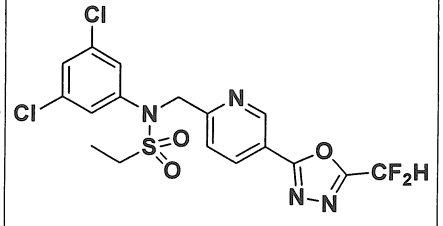
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
57	11248		58	11249	
59	11250		60	11251	
61	11252		62	11253	
63	11254		64	11255	
65	11256		66	11271	
67	11272		68	11273	
69	11274		70	11275	

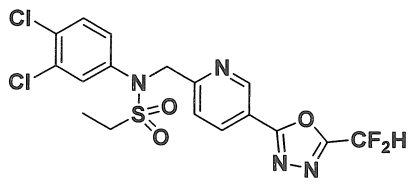
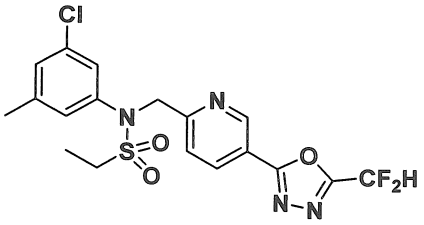
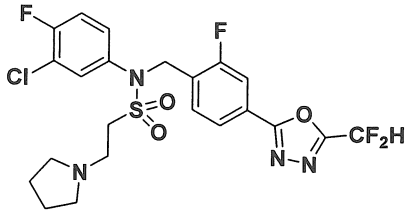
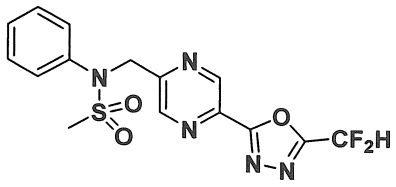
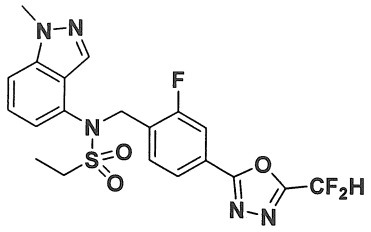
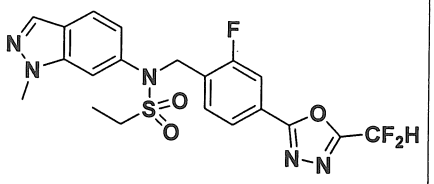
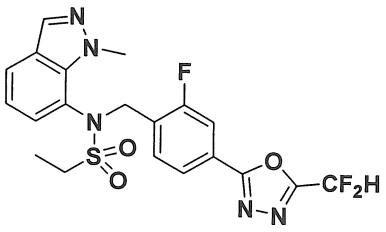
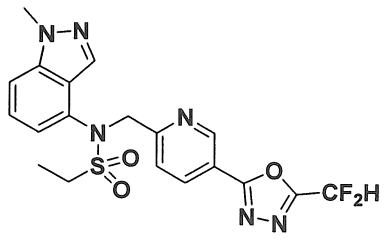
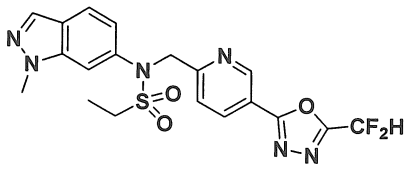
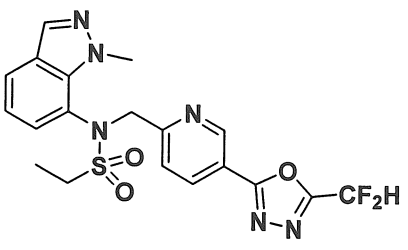
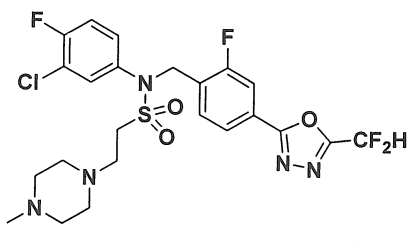
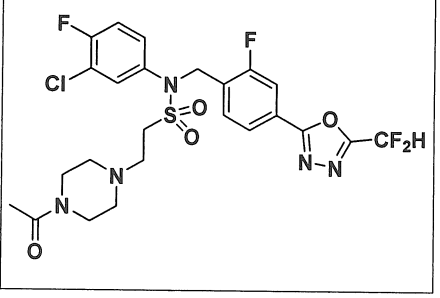
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
71	11276		72	11277	
73	11278		74	11279	
75	11280		76	11281	
77	11282		78	11283	
79	11284		80	11287	
81	11288		82	11289	
83	11290		84	11291	

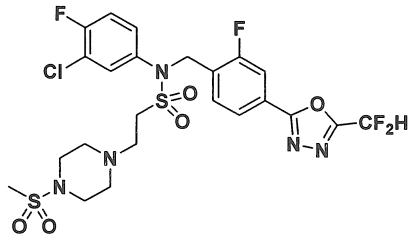
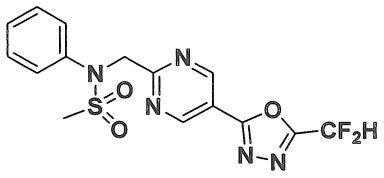
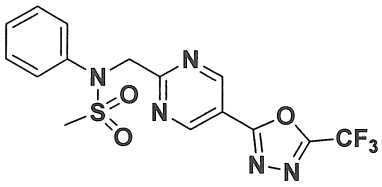
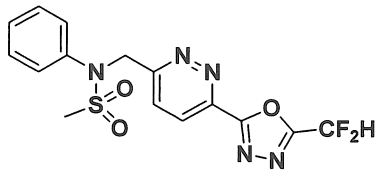
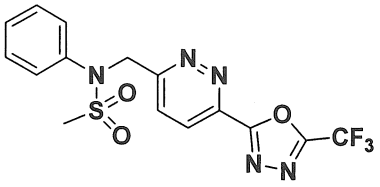
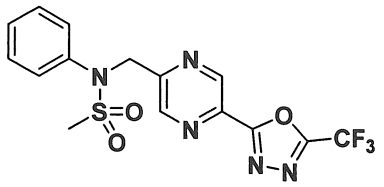
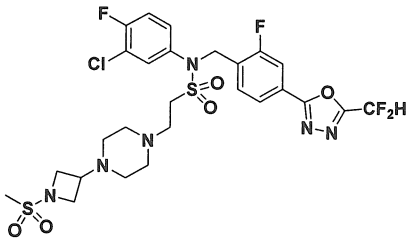
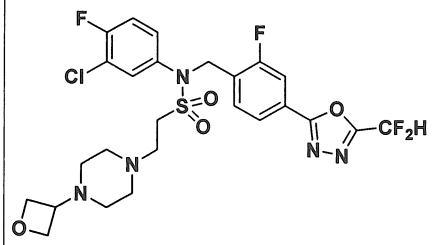
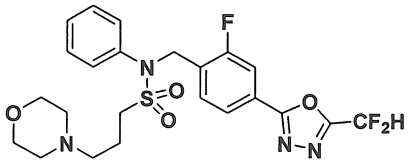
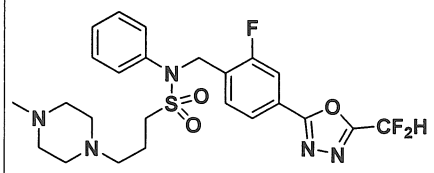
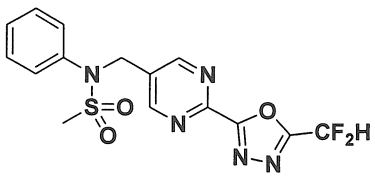
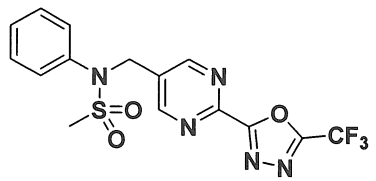
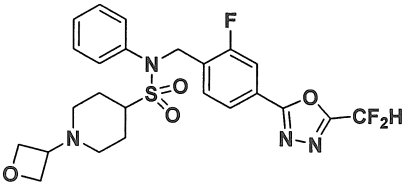
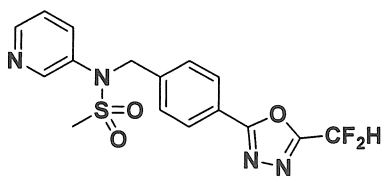
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
85	11292		86	11323	
87	11324		88	11338	
89	11345		90	11346	
91	11347		92	11348	
93	11350		94	11351	
95	11352		96	11353	
97	11354		98	11355	

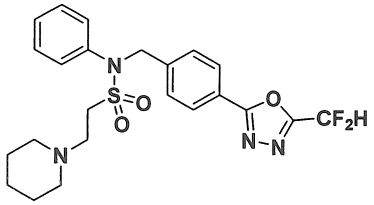
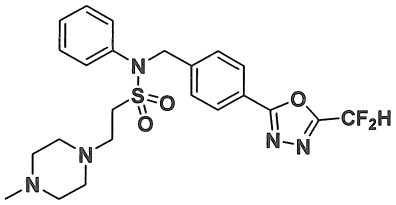
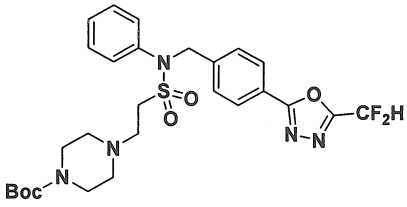
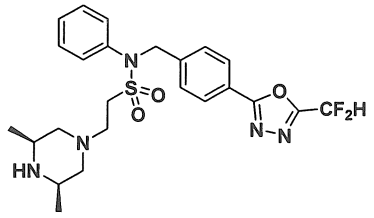
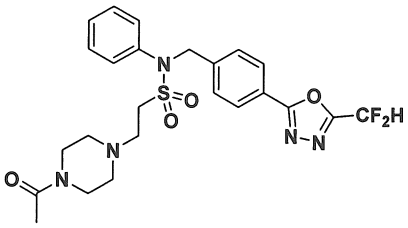
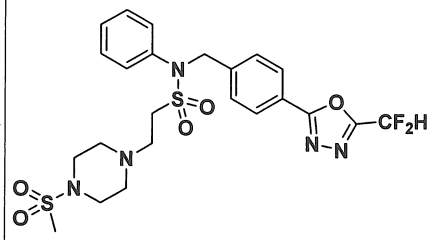
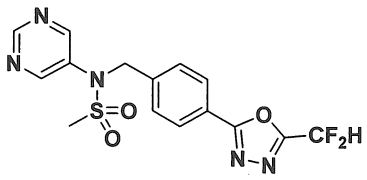
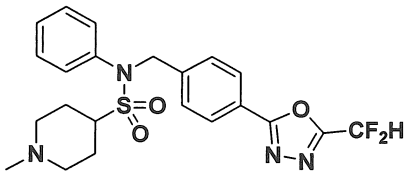
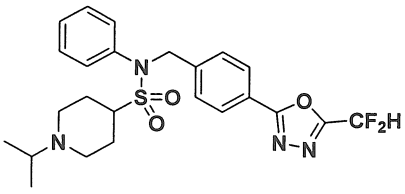
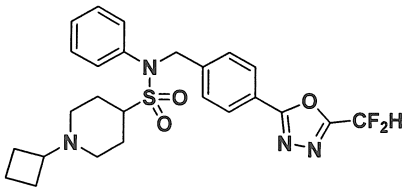
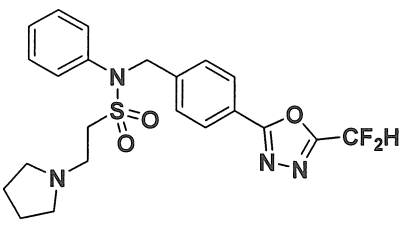
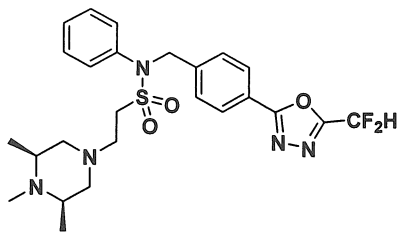
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
99	11366		100	11367	
101	11368		102	11372	
103	11373		104	11377	
105	11386		106	11387	
107	11388		108	11389	
109	11390		110	11392	
111	11402		112	11403	
113	11404		114	11405	

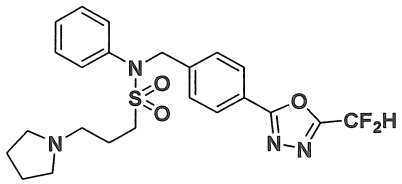
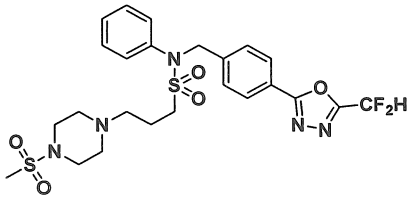
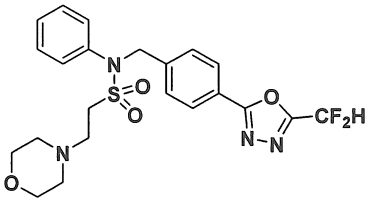
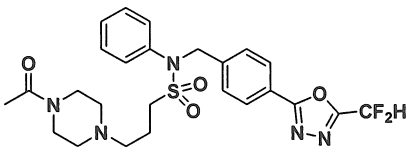
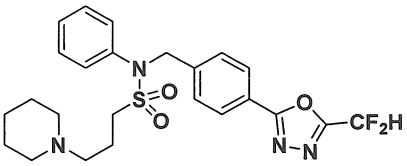
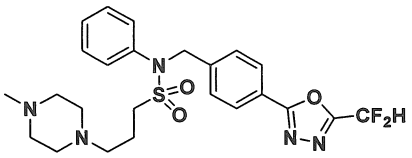
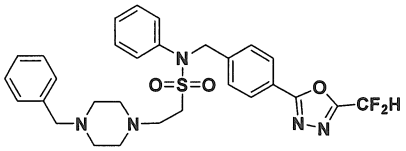
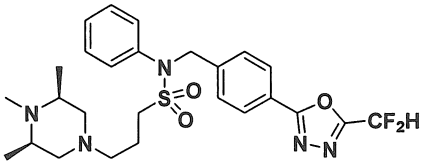
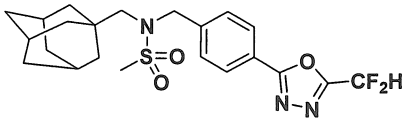
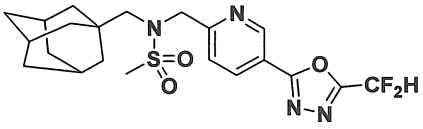
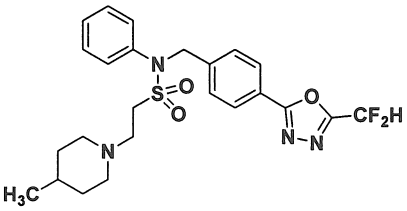
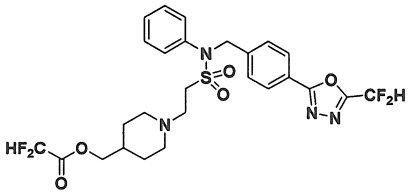
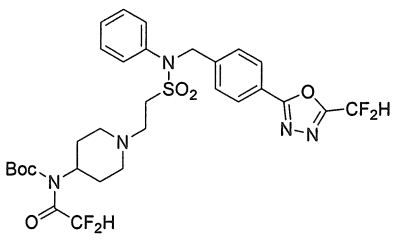
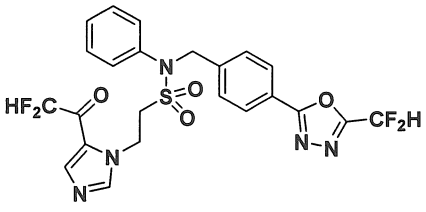
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
115	11406		116	11411	
117	11412		118	11426	
119	11427		120	11428	
121	11429		122	11430	
123	11431		124	11432	
125	11433		126	11447	
127	11448		128	11451	

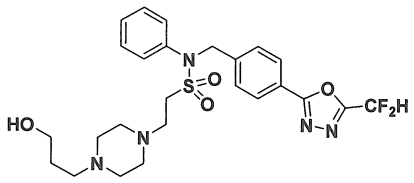
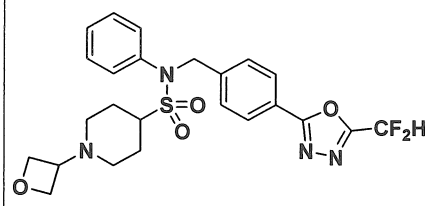
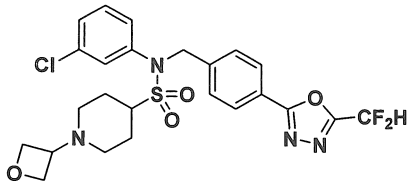
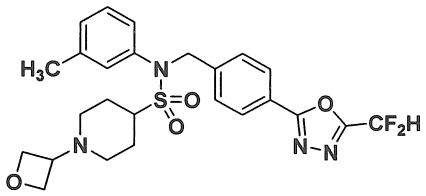
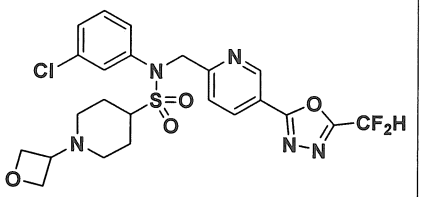
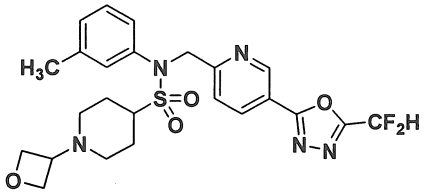
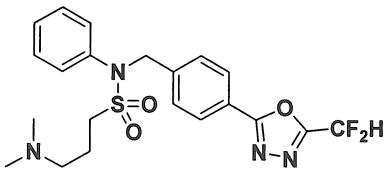
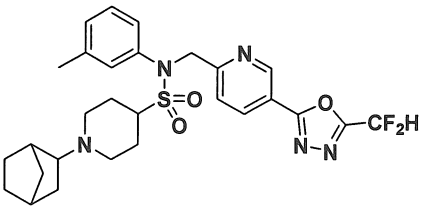
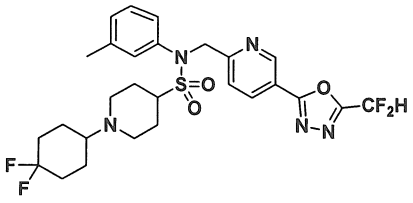
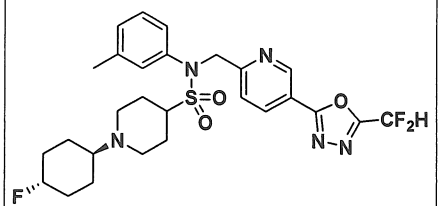
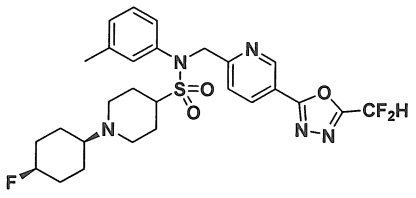
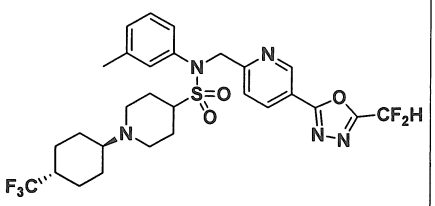
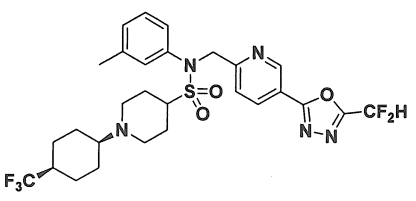
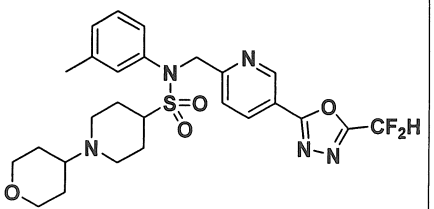
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
129	11452		130	11460	
131	11461		132	11462	
133	11463		134	11497	
135	11501		136	11502	
137	11503		138	11504	
139	11505		140	11506	

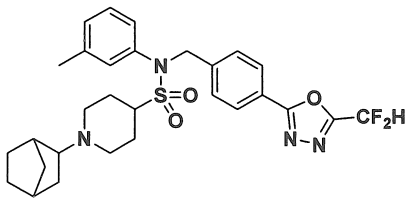
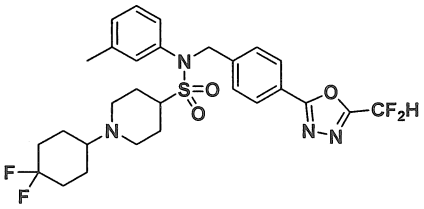
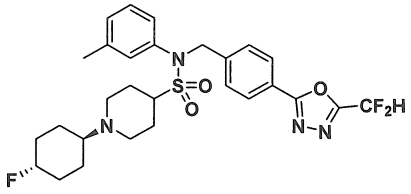
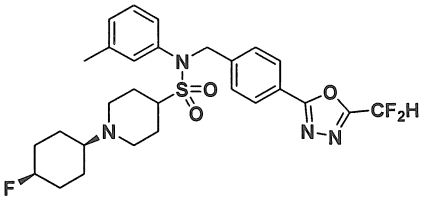
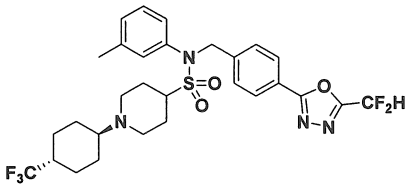
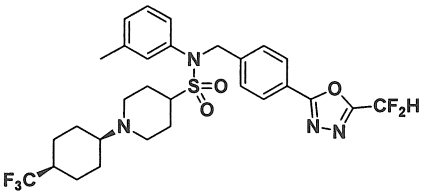
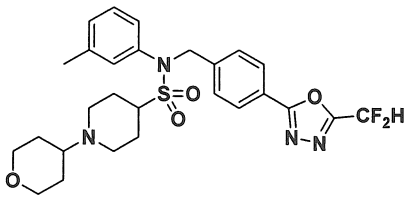
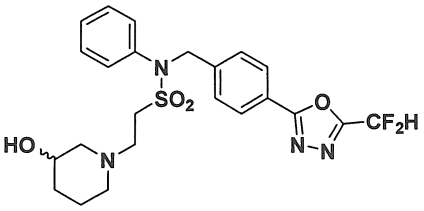
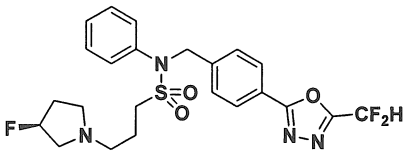
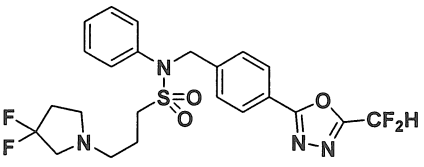
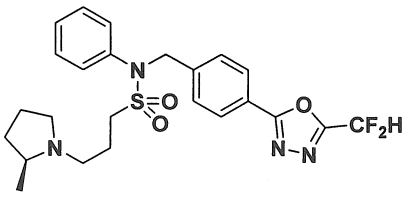
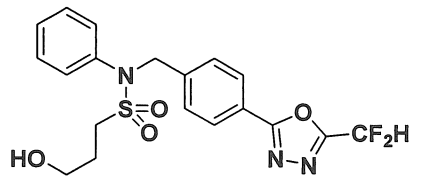
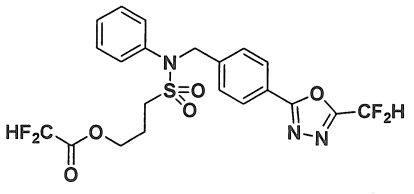
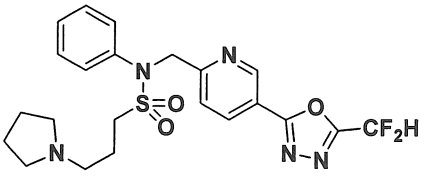
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
141	11507		142	11508	
143	11514		144	11518	
145	11520		146	11521	
147	11522		148	11539	
149	11540		150	11541	
151	11552		152	11553	

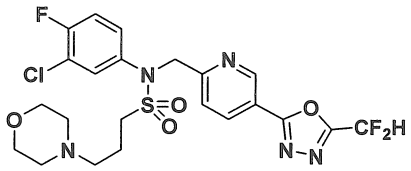
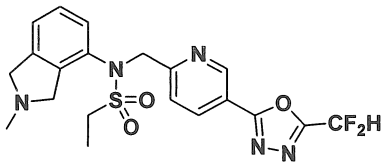
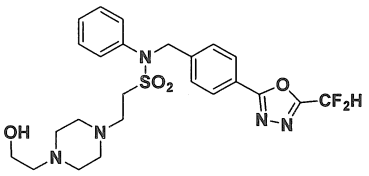
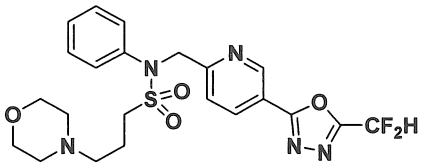
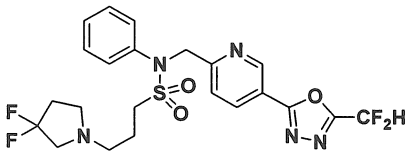
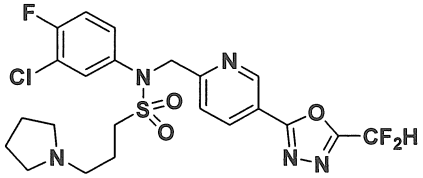
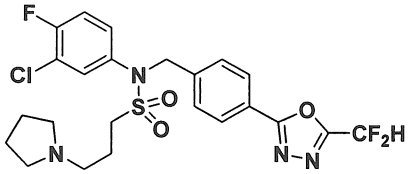
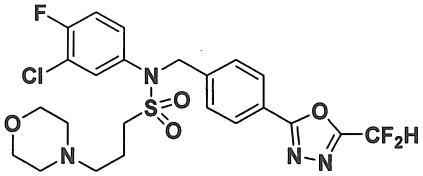
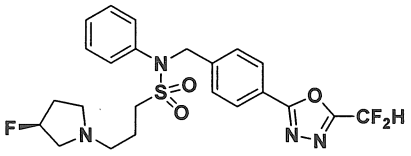
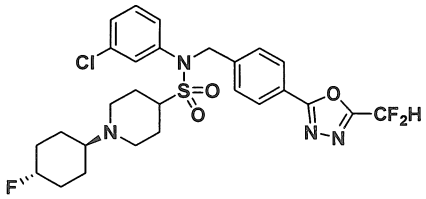
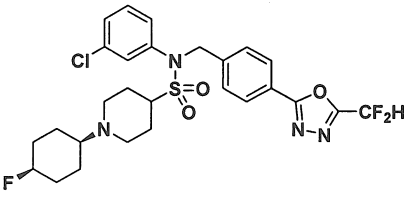
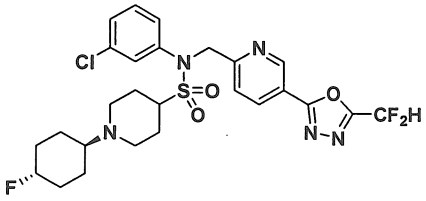
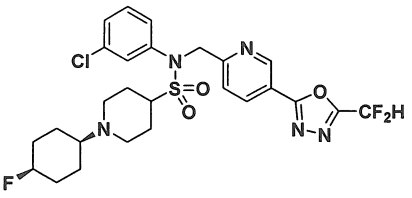
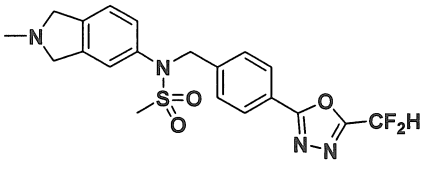
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
153	11554		154	11564	
155	11565		156	11566	
157	11567		158	11573	
159	11582		160	11583	
161	11588		162	11589	
163	11605		164	11606	
165	11625		166	11628	

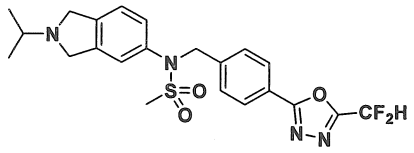
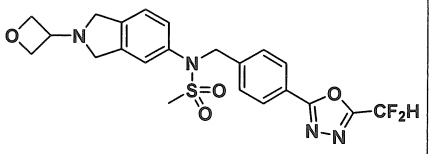
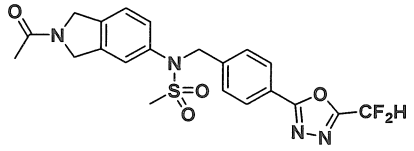
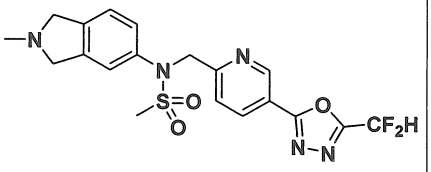
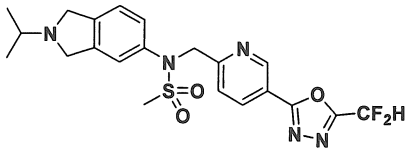
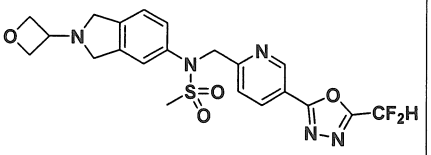
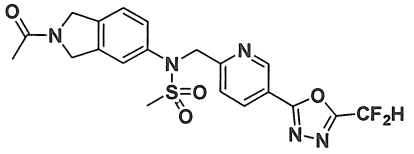
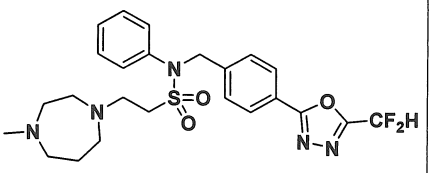
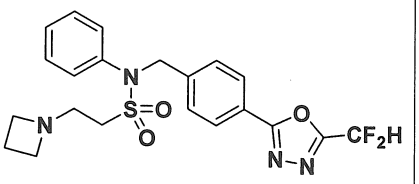
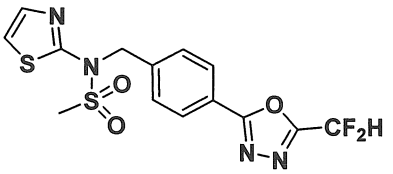
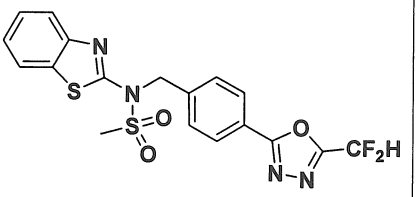
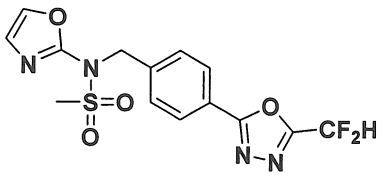
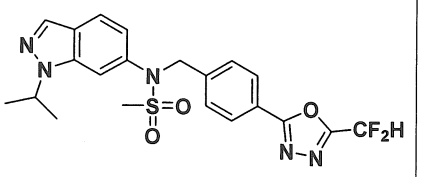
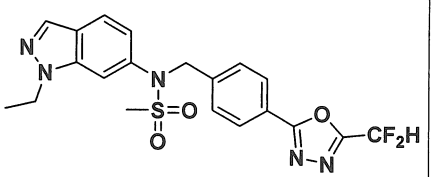
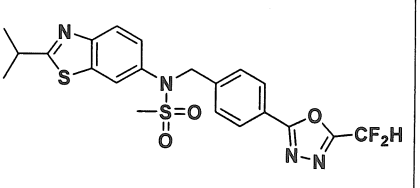
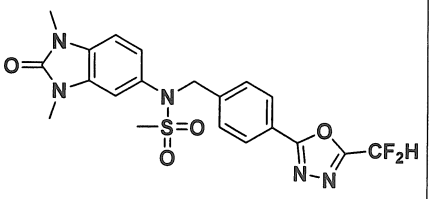
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
167	11629		168	11630	
169	11631		170	11632	
171	11633		172	11634	
173	11636		174	11637	
175	11638		176	11639	
177	11645		178	11646	

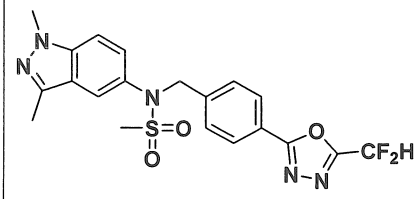
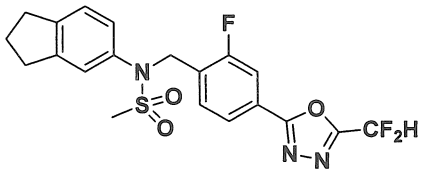
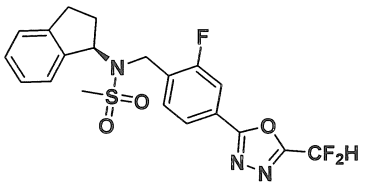
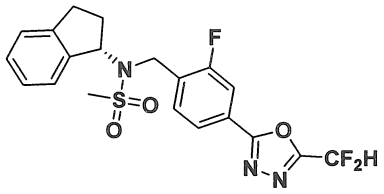
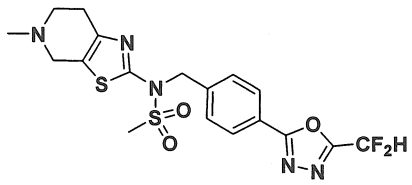
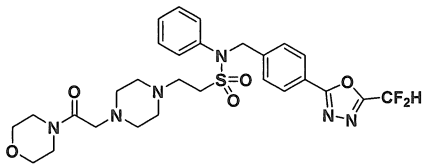
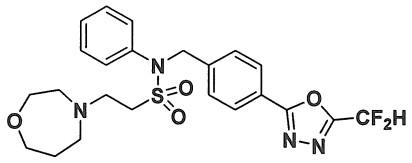
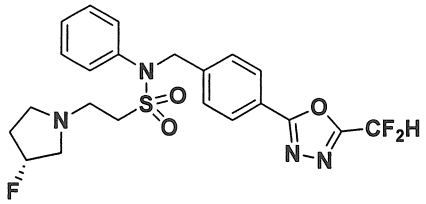
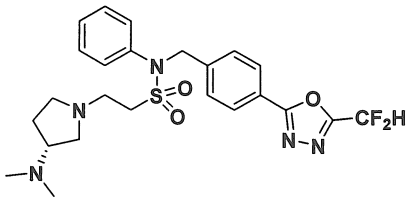
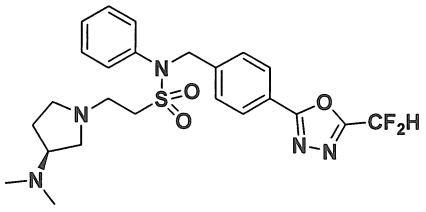
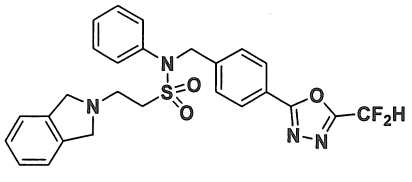
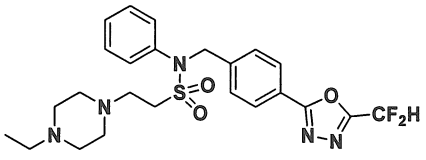
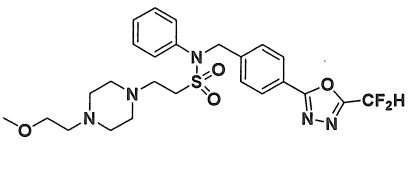
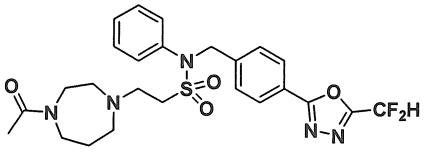
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
179	11647		180	11648	
181	11655		182	11656	
183	11657		184	11658	
185	11663		186	11665	
187	11668		188	11669	
189	11675		190	11676	
191	11677		192	11678	

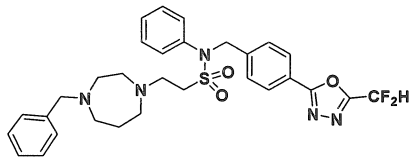
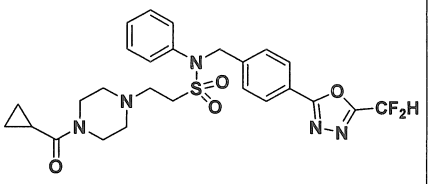
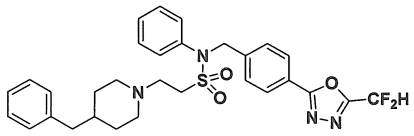
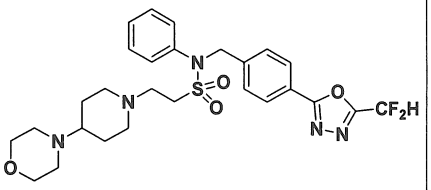
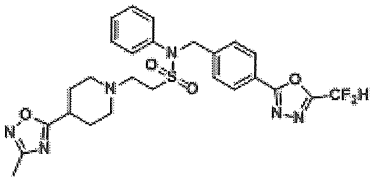
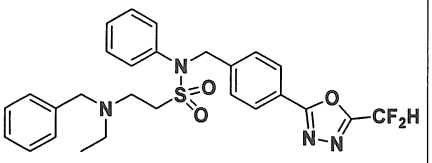
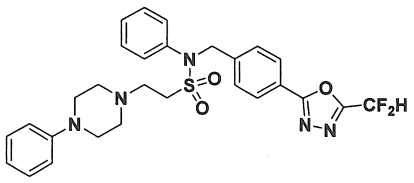
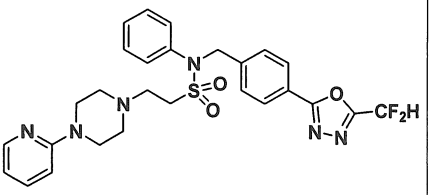
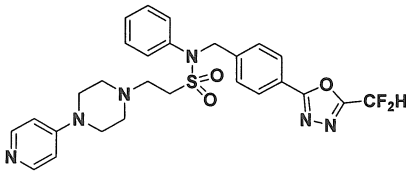
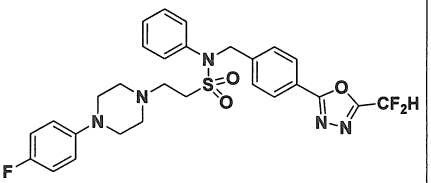
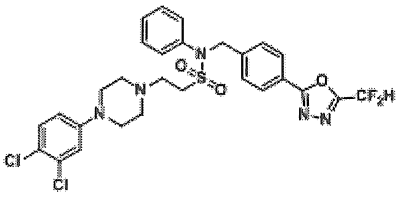
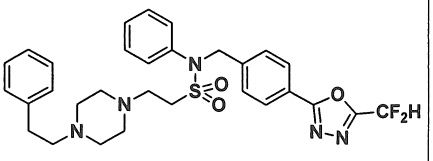
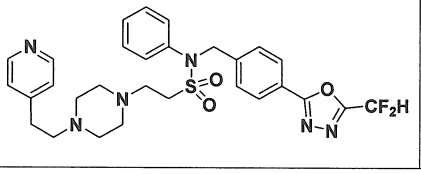
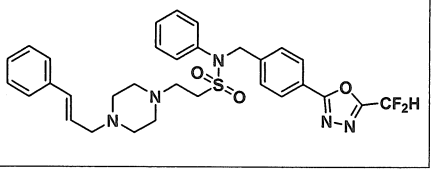
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
193	11679		194	11680	
195	11681		196	11682	
197	11683		198	11684	
199	11685		200	11686	
201	11687		202	11688	
203	11689		204	11690	
205	11691		206	11692	

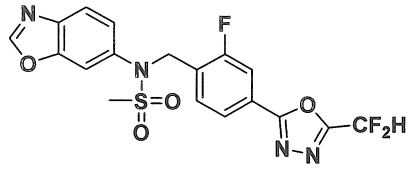
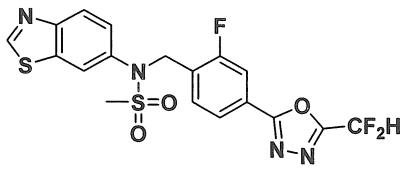
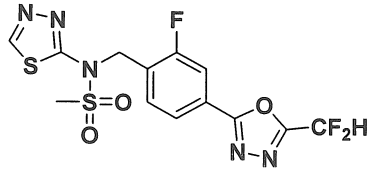
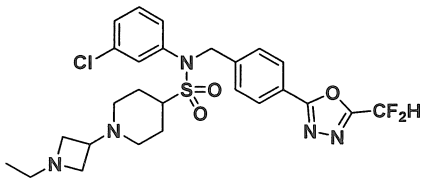
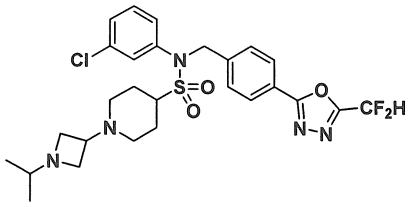
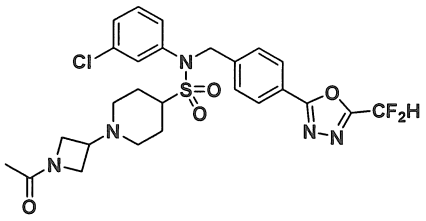
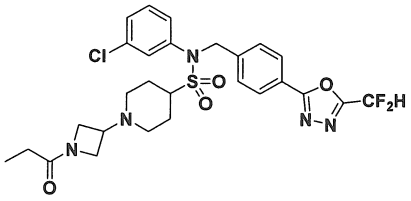
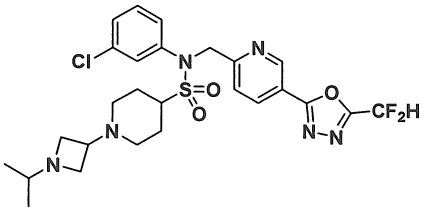
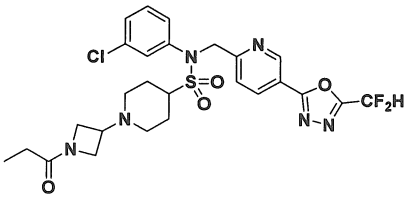
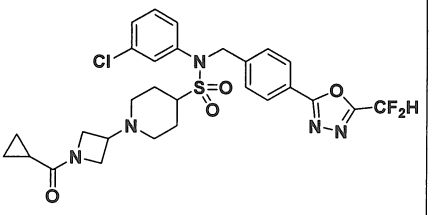
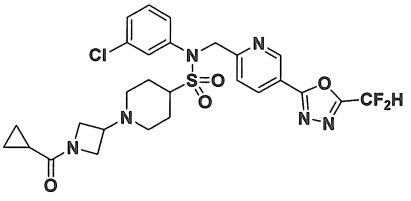
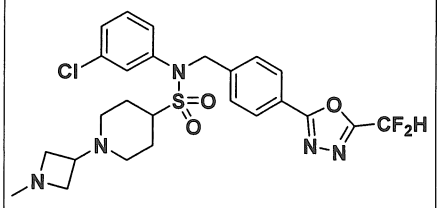
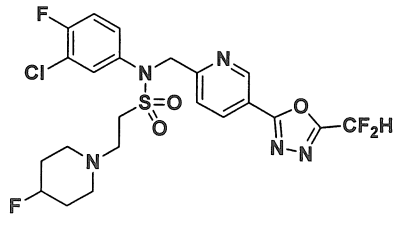
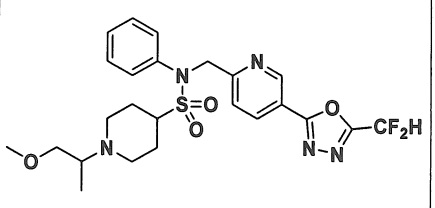
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
207	11693		208	11694	
209	11695		210	11696	
211	11697		212	11698	
213	11699		214	11700	
215	11705		216	11706	
217	11707		218	11708	
219	11709		220	11710	

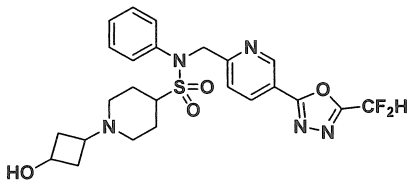
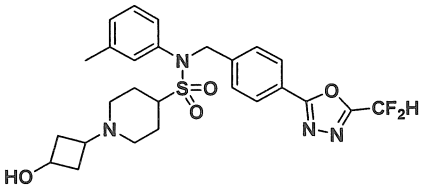
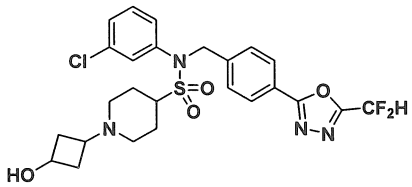
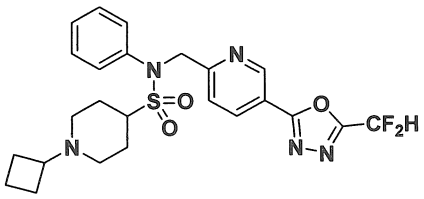
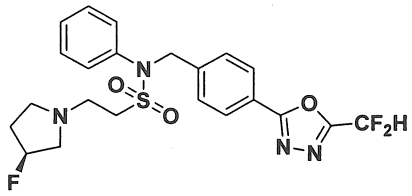
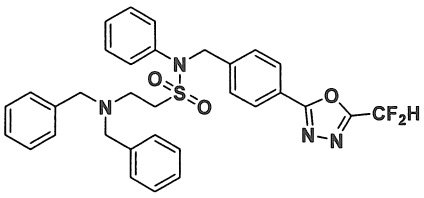
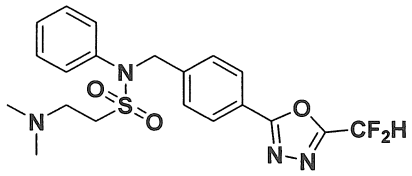
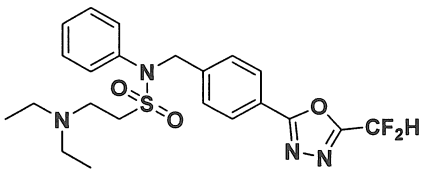
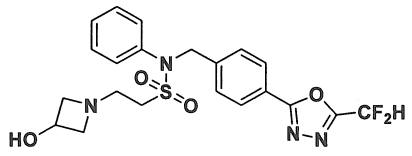
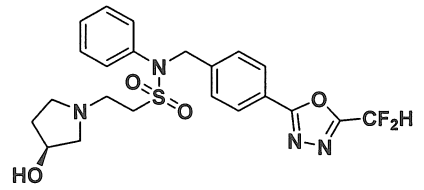
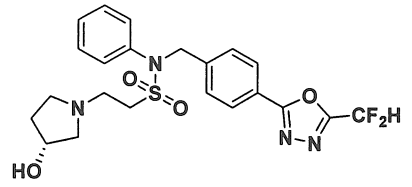
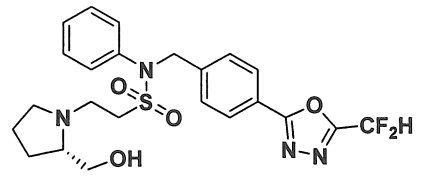
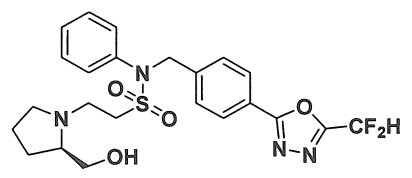
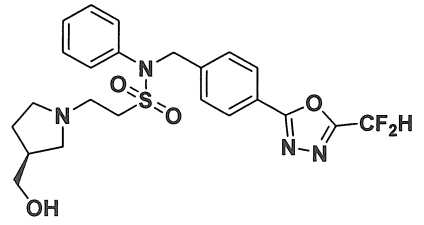
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
221	11711		222	11712	
223	11717		224	11718	
225	11719		226	11721	
227	11722		228	11723	
229	11724		230	11725	
231	11726		232	11727	
233	11728		234	11729	

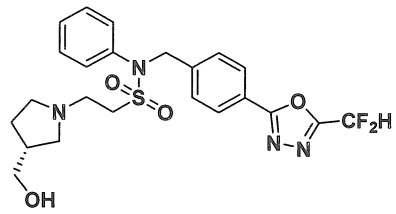
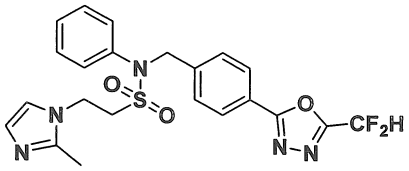
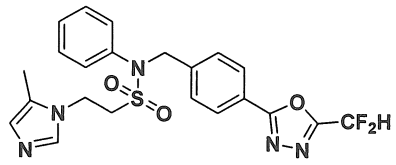
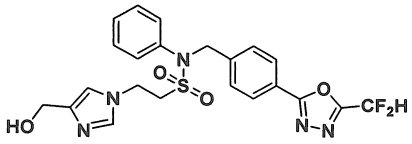
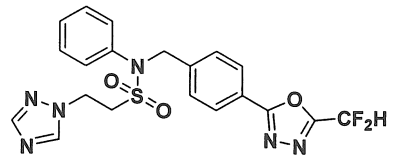
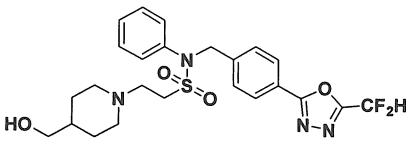
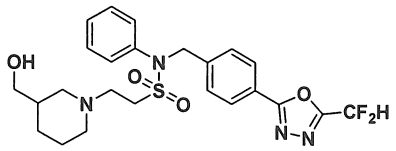
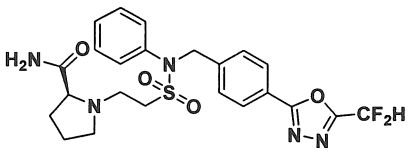
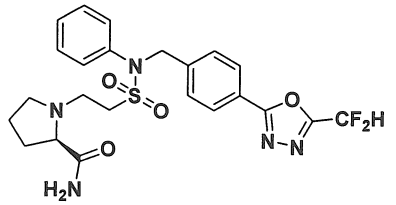
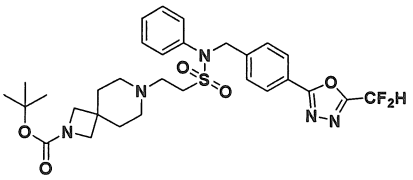
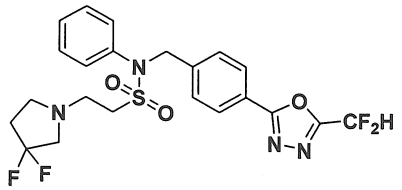
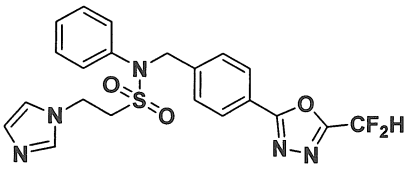
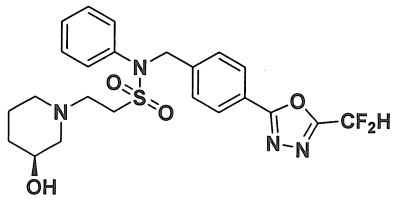
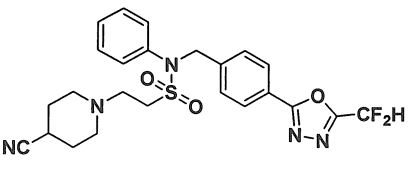
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
235	11730		236	11731	
237	11732		238	11733	
239	11734		240	11735	
241	11736		242	11737	
243	11738		244	11739	
245	11740		246	11741	
247	11742		248	11743	
249	11744		250	11745	

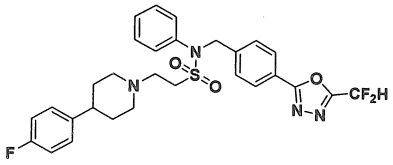
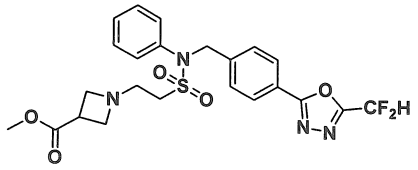
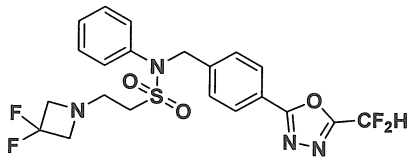
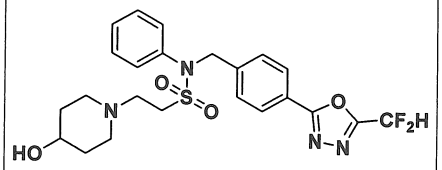
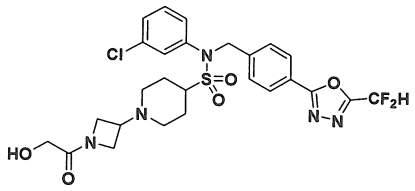
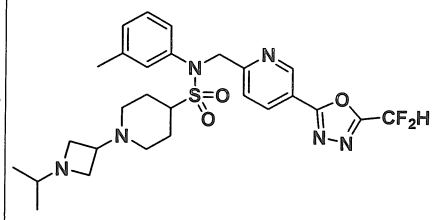
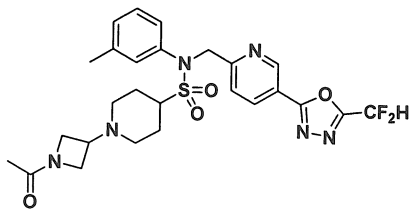
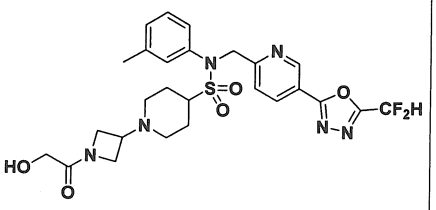
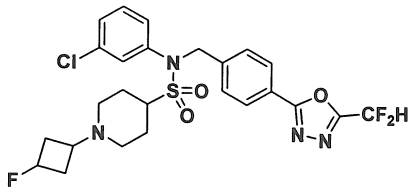
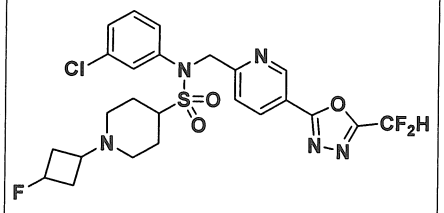
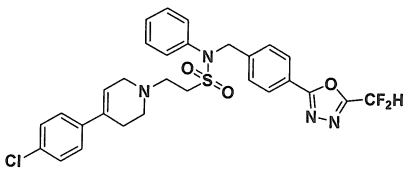
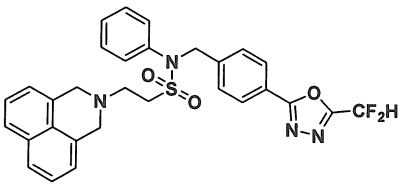
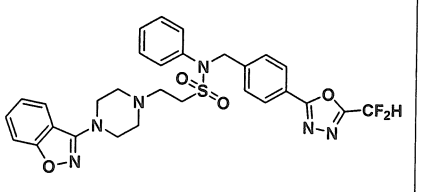
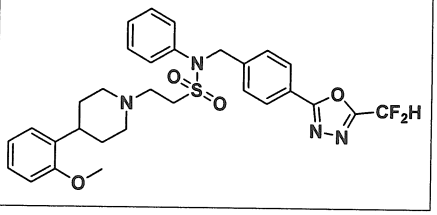
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
251	11746		252	11747	
253	11748		254	11749	
255	11750		256	11751	
257	11752		258	11753	
259	11754		260	11755	
261	11756		262	11757	
263	11758		264	11759	

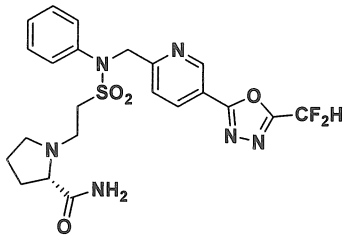
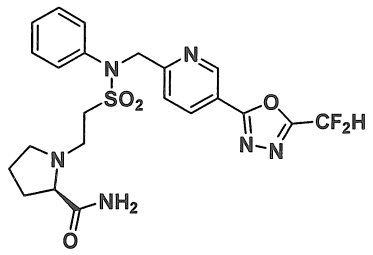
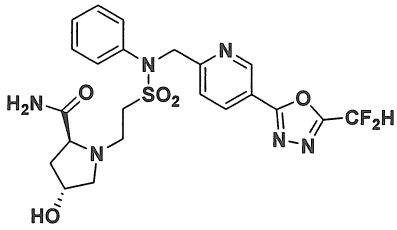
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
265	11760		266	11761	
267	11762		268	11763	
269	11764		270	11765	
271	11766		272	11767	
273	11768		274	11769	
275	11770		276	11771	
277	11772		278	11773	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
279	11774		280	11775	
281	11776		282	11777	
283	11778		284	11779	
285	11780		286	11781	
287	11782		288	11783	
289	11784		290	11785	
291	11786		292	11790	

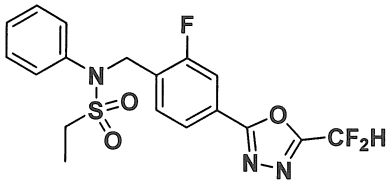
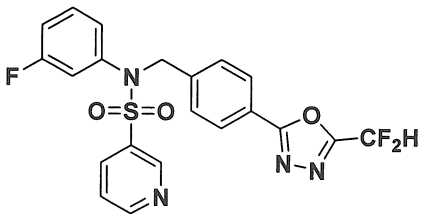
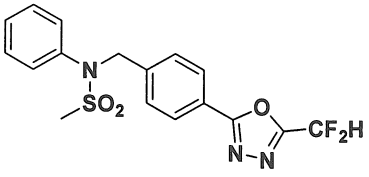
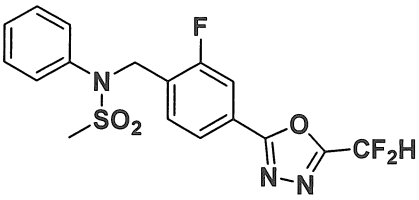
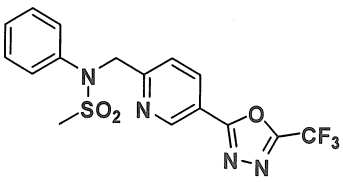
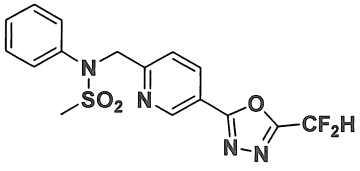
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
293	11791		294	11792	
295	11793		296	11794	
297	11795		298	11796	
299	11797		300	11798	
301	11799		302	11800	
303	11801		304	11802	
305	11803		306	11804	

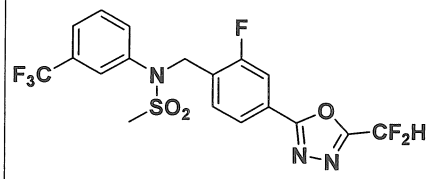
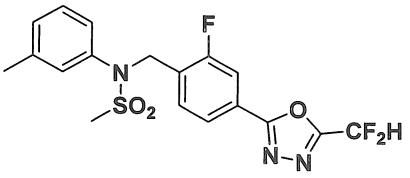
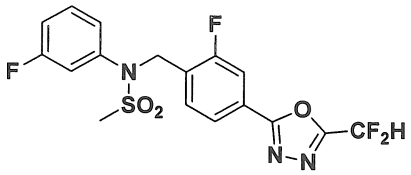
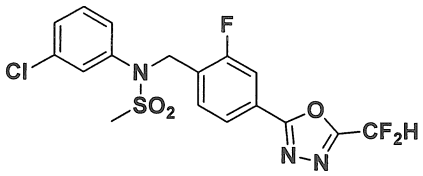
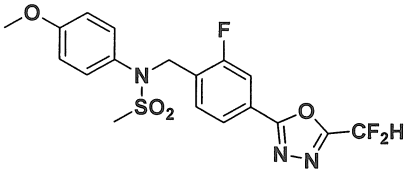
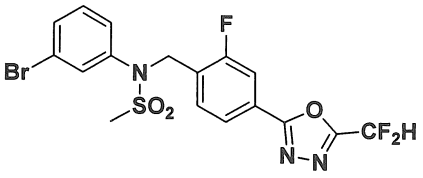
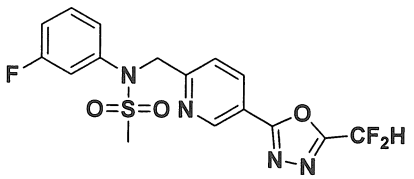
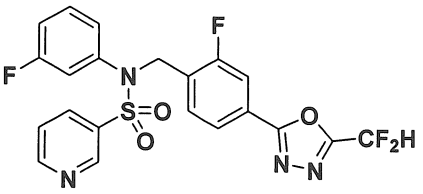
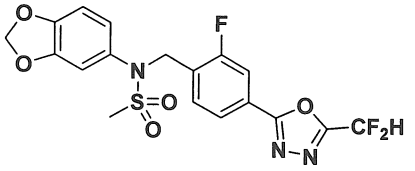
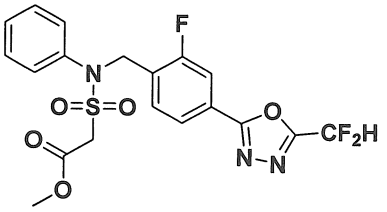
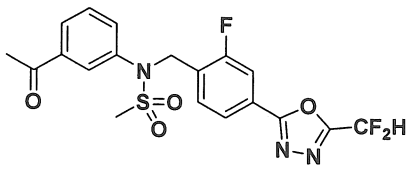
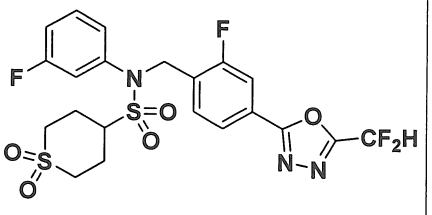
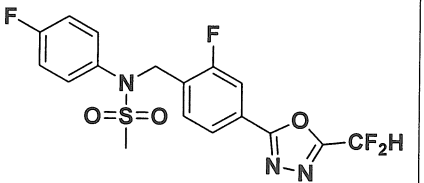
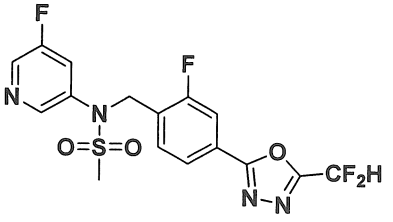
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
307	11805		308	11806	
309	11807		310	11808	
311	11809		312	11810	
313	11811		314	11812	
315	11813		316	11814	
317	11815		318	11816	
319	11817		320	11818	

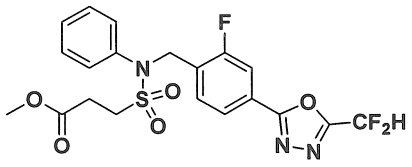
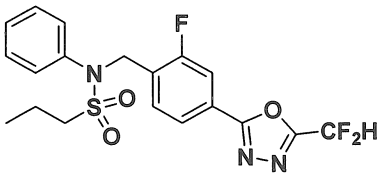
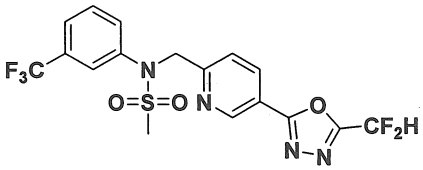
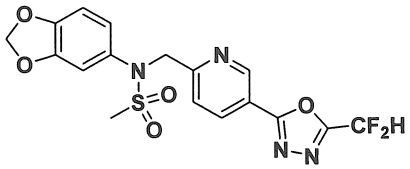
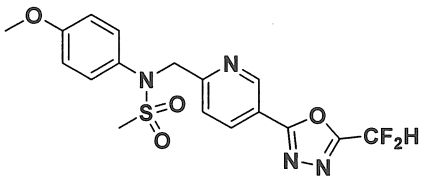
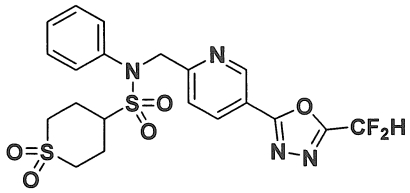
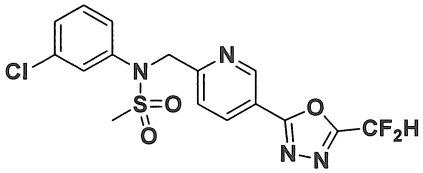
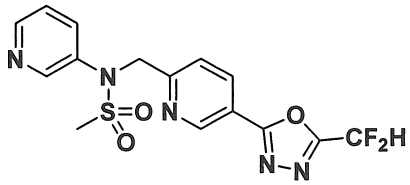
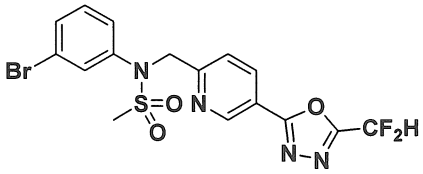
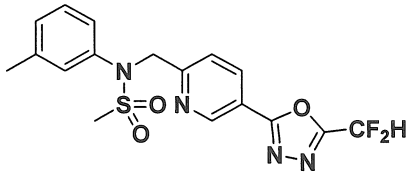
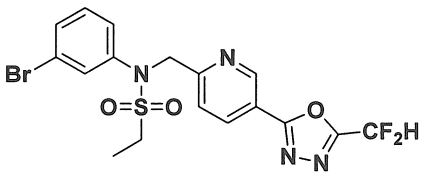
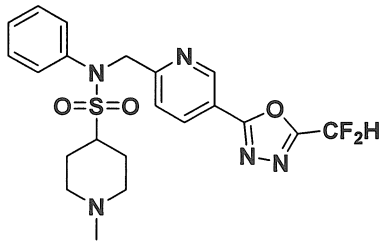
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
321	11819		322	11820	
323	11821		324	11822	
325	11836		326	11837	
327	11838		328	11839	
329	11840		330	11841	
331	11842		332	11843	
333	11844		334	11845	

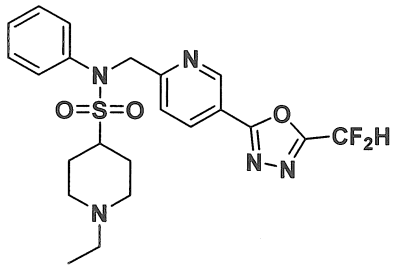
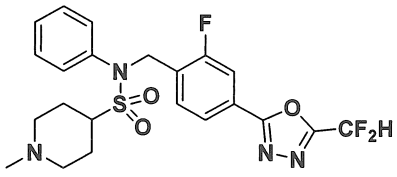
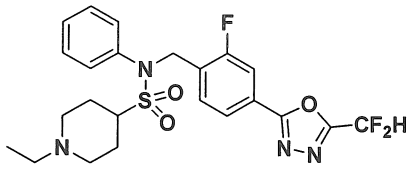
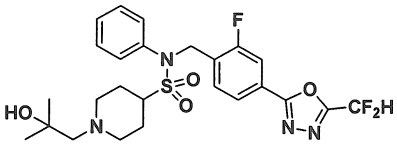
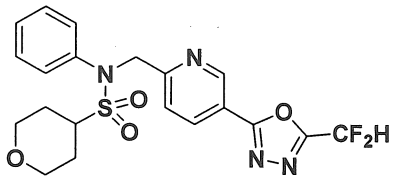
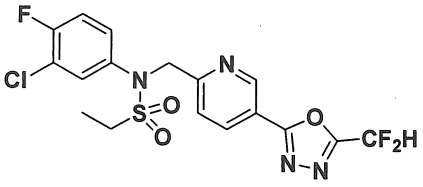
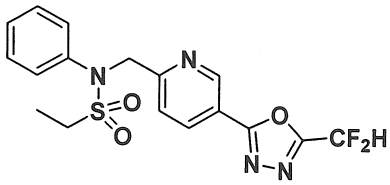
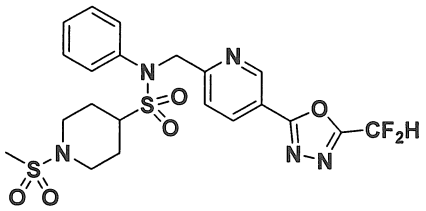
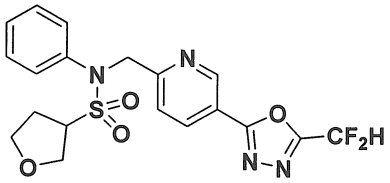
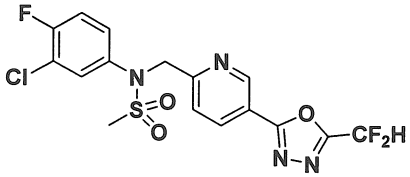
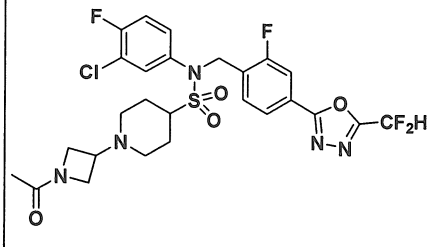
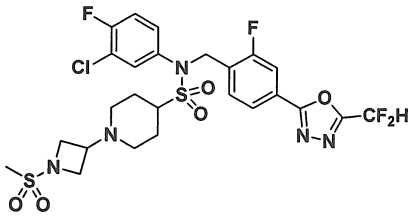
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
335	11847		336	11848	
337	11849				

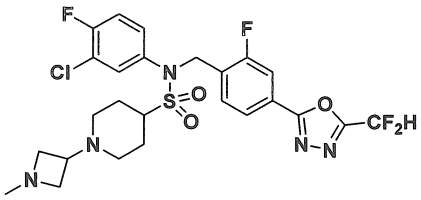
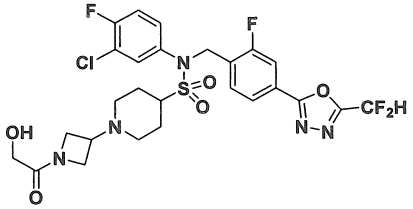
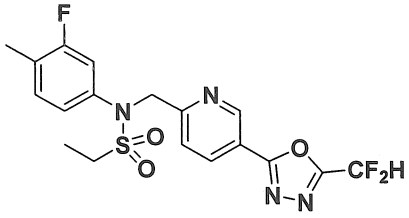
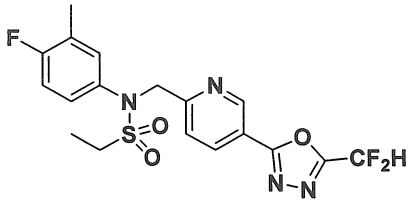
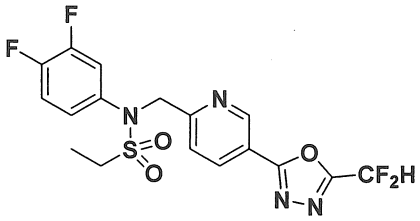
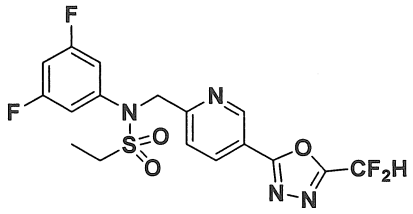
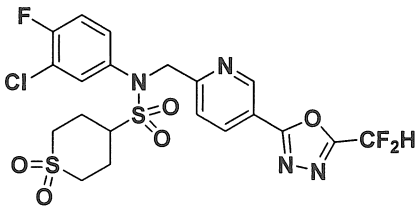
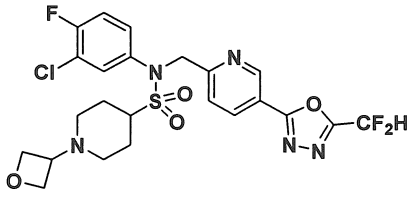
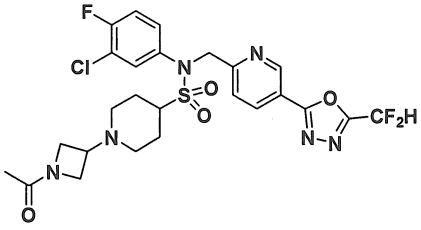
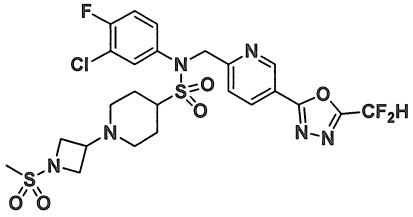
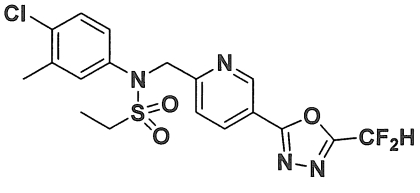
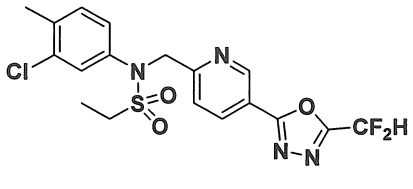
6. Hợp chất, đồng phân hoặc muối dược dụng theo điểm 5, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

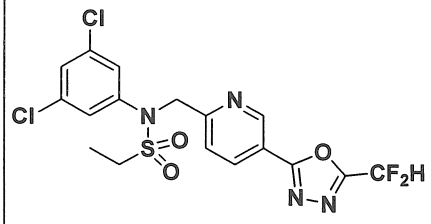
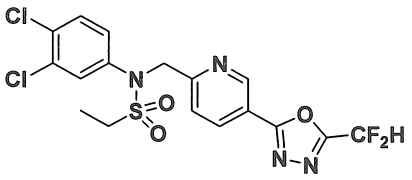
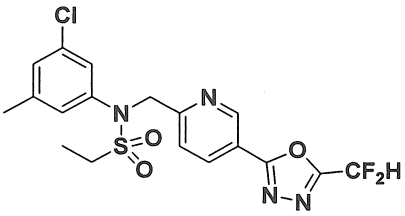
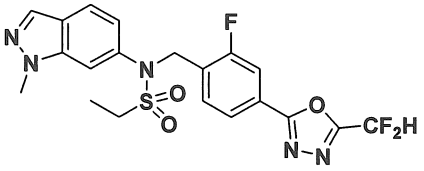
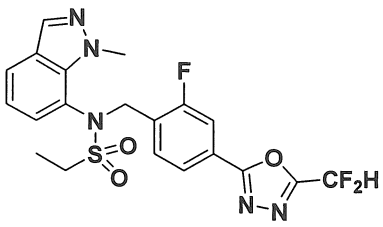
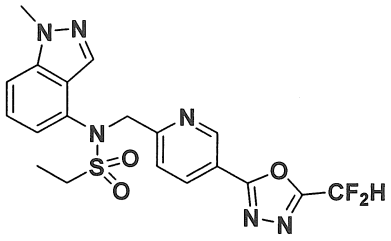
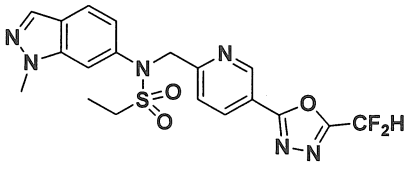
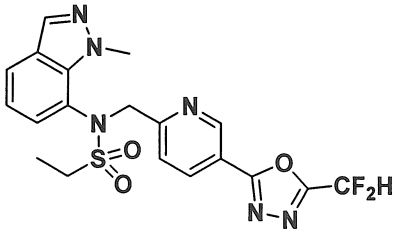
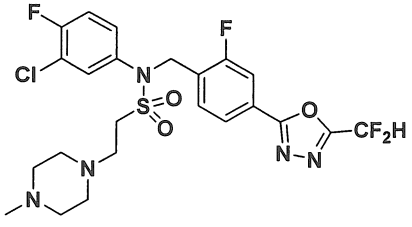
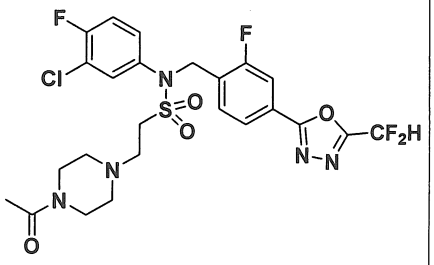
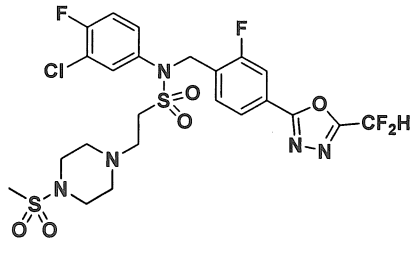
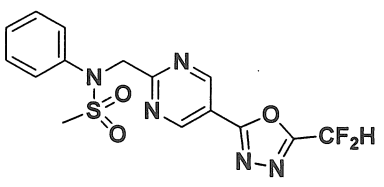
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
14	11154		16	11156	
18	11168		20	11170	
21	11171		22	11172	

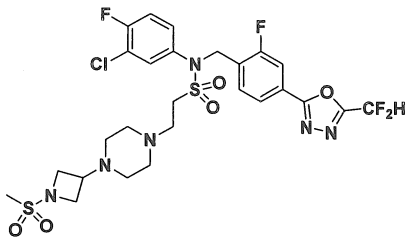
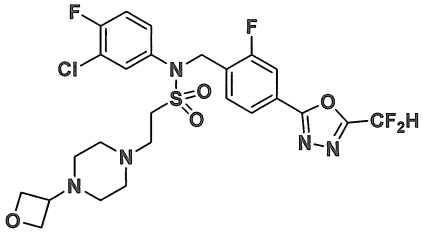
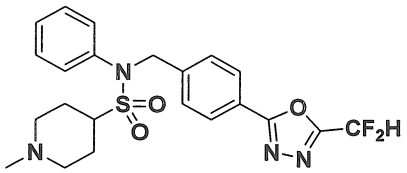
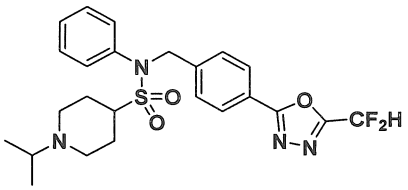
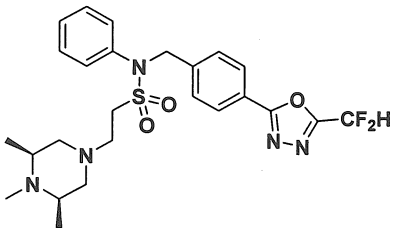
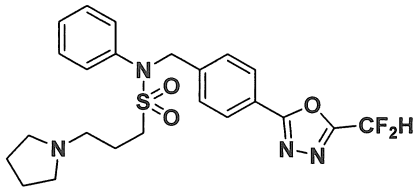
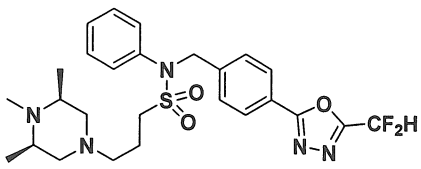
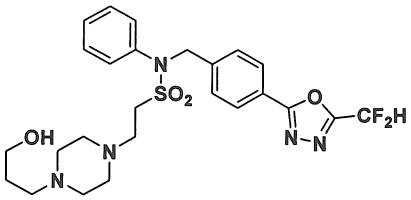
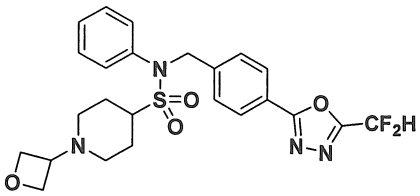
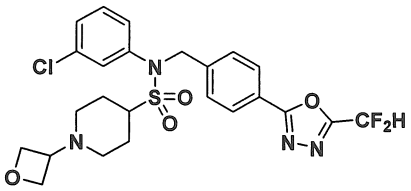
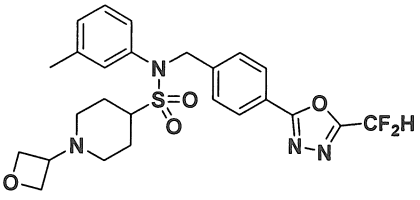
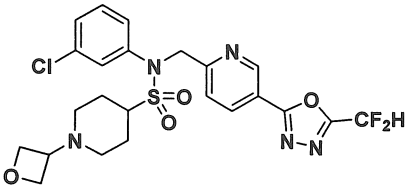
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
26	11176		28	11178	
32	11182		37	11191	
39	11193		43	11197	
45	11217		51	11225	
53	11227		56	11231	
63	11254		65	11256	
71	11276		79	11284	

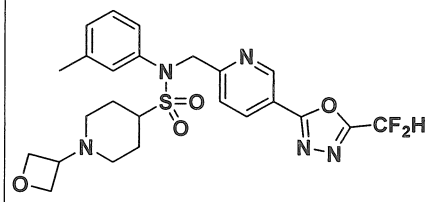
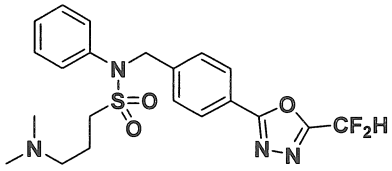
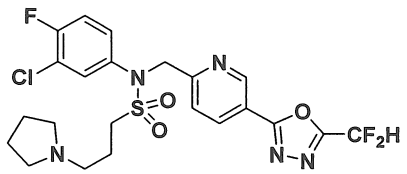
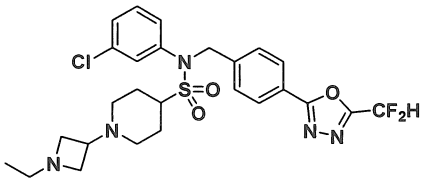
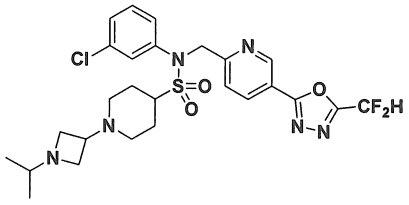
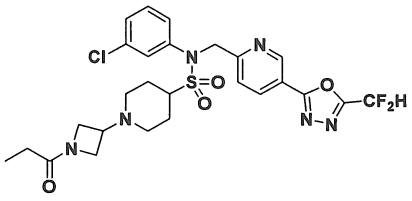
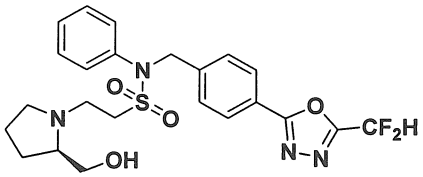
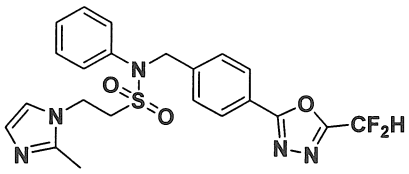
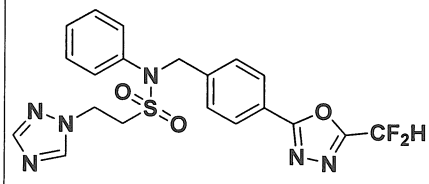
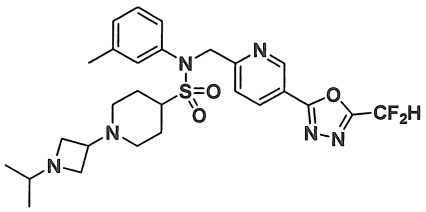
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
80	11287		82	11289	
87	11324		89	11345	
90	11346		93	11350	
95	11352		96	11353	
97	11354		98	11355	
99	11366		100	11367	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
101	11368		102	11372	
103	11373		104	11377	
109	11390		116	11411	
117	11412		118	11426	
120	11428		125	11433	
126	11447		127	11448	

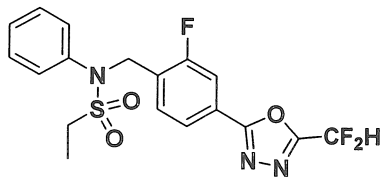
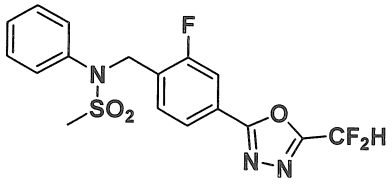
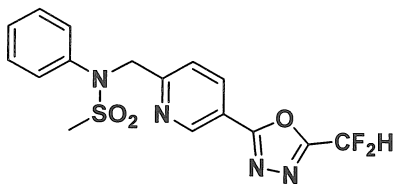
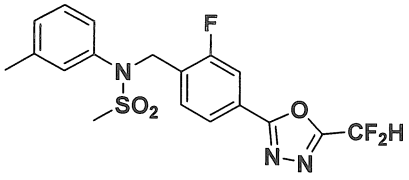
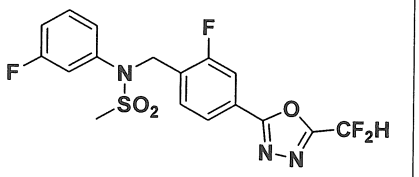
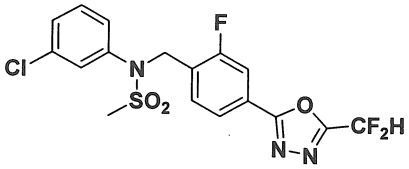
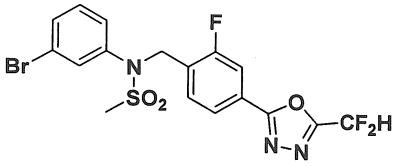
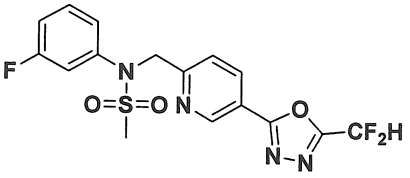
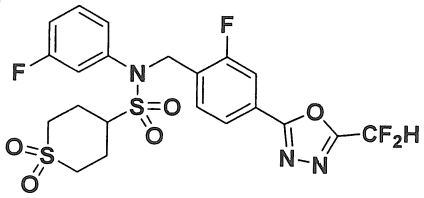
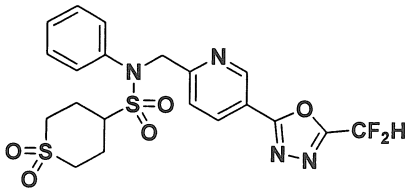
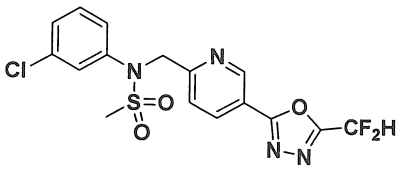
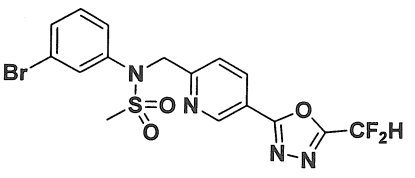
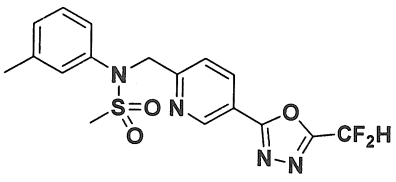
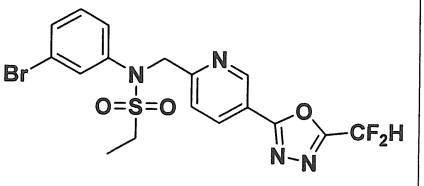
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
128	11451		129	11452	
130	11460		131	11461	
132	11462		133	11463	
134	11497		135	11501	
136	11502		137	11503	
138	11504		139	11505	

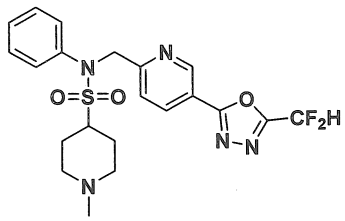
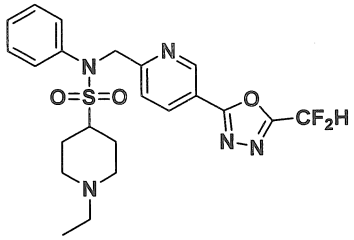
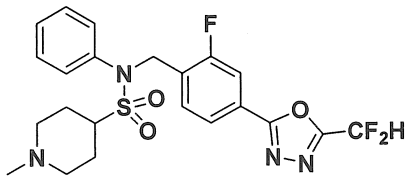
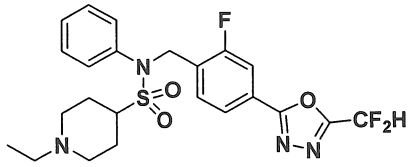
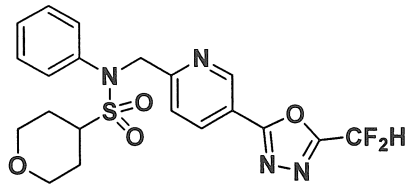
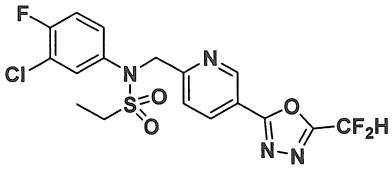
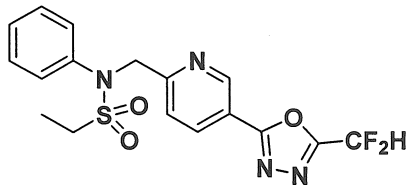
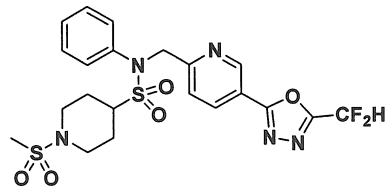
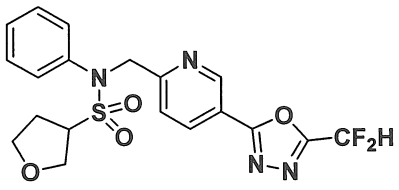
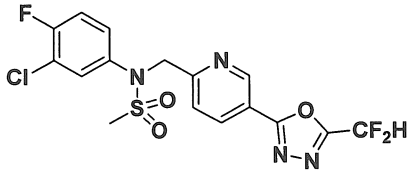
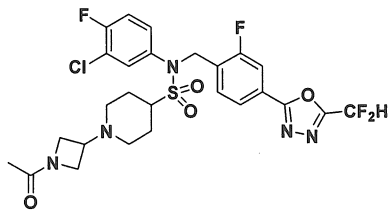
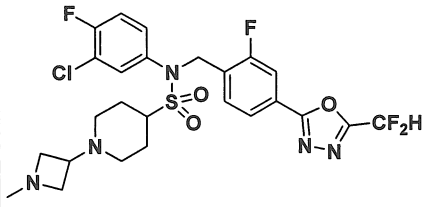
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
140	11506		141	11507	
142	11508		146	11521	
147	11522		148	11539	
149	11540		150	11541	
151	11552		152	11553	
153	11554		154	11564	

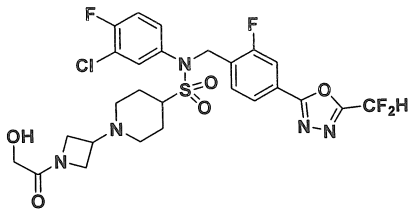
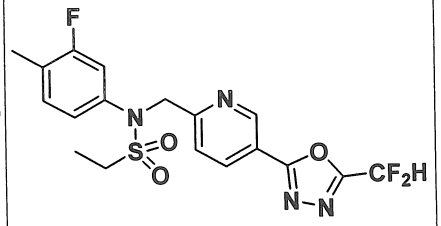
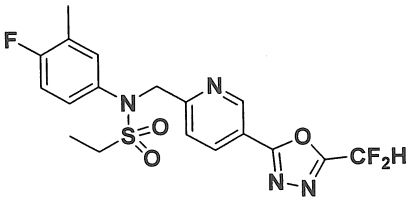
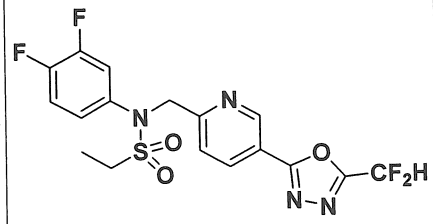
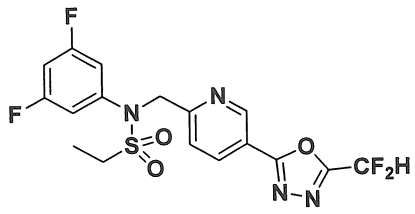
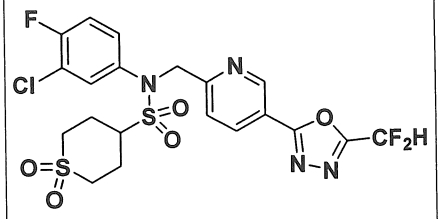
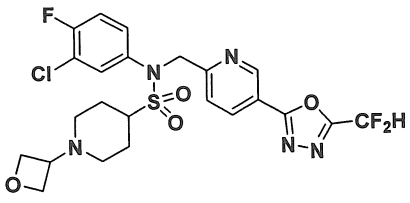
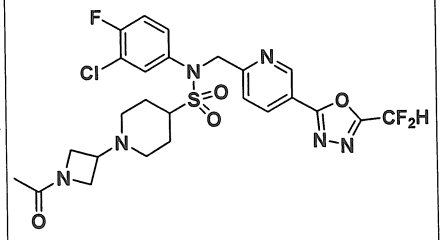
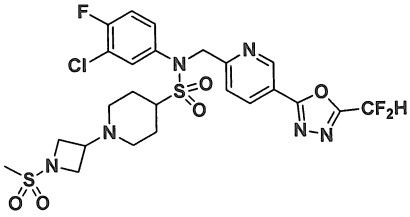
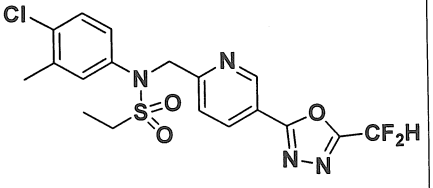
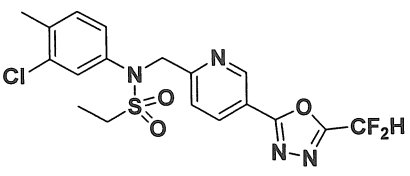
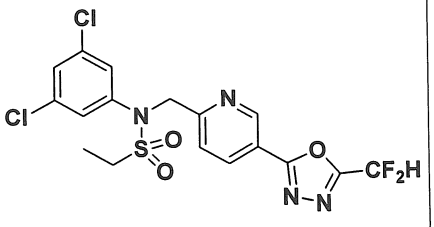
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
159	11582		160	11583	
174	11637		175	11638	
178	11646		179	11647	
186	11665		193	11679	
194	11680		195	11681	
196	11682		197	11683	

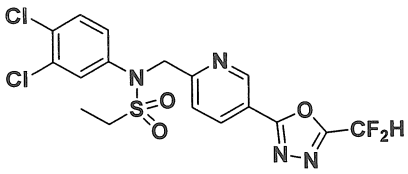
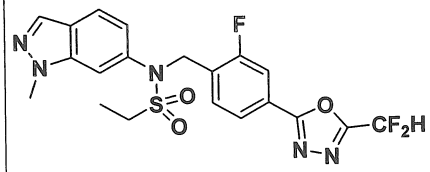
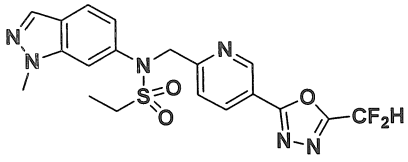
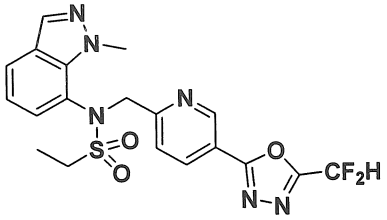
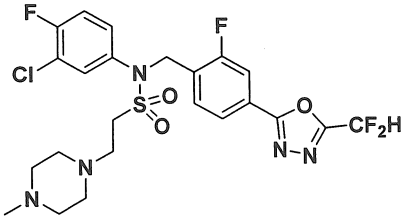
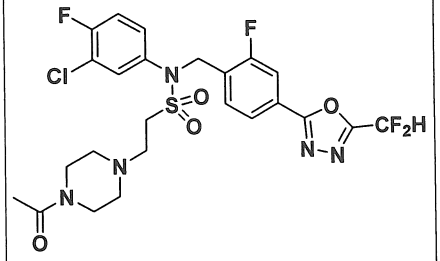
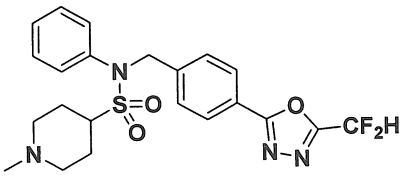
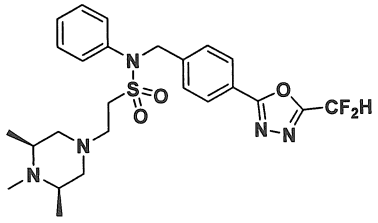
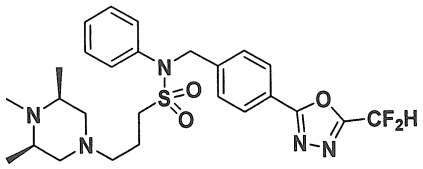
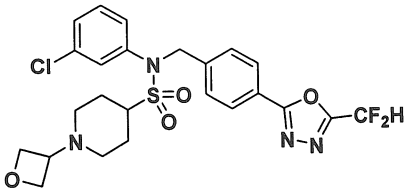
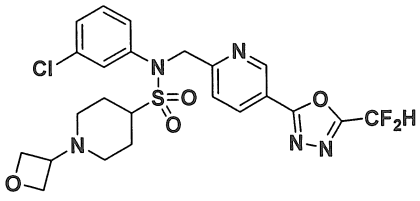
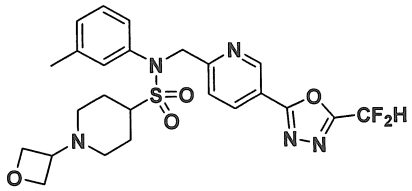
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
198	11684		199	11685	
226	11721		282	11777	
286	11781		287	11782	
304	11803		307	11806	
310	11809		326	11837	

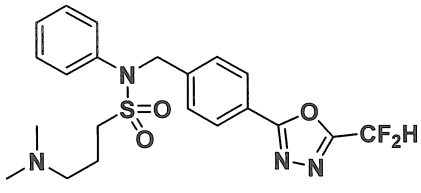
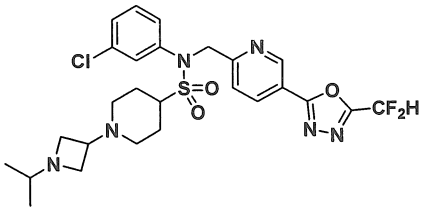
7. Hợp chất, đồng phân hoặc muối dược dụng theo điểm 6, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
14	11154		20	11170	
22	11172		28	11178	
32	11182		37	11191	
43	11197		45	11217	
65	11256		93	11350	
95	11352		97	11354	
98	11355		99	11366	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
100	11367		101	11368	
102	11372		103	11373	
109	11390		116	11411	
117	11412		118	11426	
120	11428		125	11433	
126	11447		128	11451	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
129	11452		130	11460	
131	11461		132	11462	
133	11463		134	11497	
135	11501		136	11502	
137	11503		138	11504	
139	11505		140	11506	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
141	11507		146	11521	
149	11540		150	11541	
151	11552		152	11553	
174	11637		178	11646	
186	11665		195	11681	
197	11683		198	11684	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
199	11685		286	11781	

8. 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 dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.