(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) **1-0032364**

(51)[7] **C07D 271/10**; A61K 31/497; C07D 413/12; A61K 31/4245; A61K 31/5377

(13) **B**

(21) 1-2018-00806
(22) 04/08/2016
(86) PCT/KR2016/008622 04/08/2016
(87) WO2017/023133 09/02/2017
(30) 10-2015-0110227 04/08/2015 KR
(45) 25/06/2022 411
(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); KIM, Yuntae (KR); LEE, Chang Sik (KR); SONG, Hyeseung (KR); GWAK, Dal-Yong (KR); LEE, Jaeyoung (KR); OH, Jung Taek (KR); LEE, Chang Gon (KR); KIM, Il Hyang (KR).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

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

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol làm chất ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), chất đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, dược phẩm chứa các hợp chất này, và phương pháp bào chế các hợp chất này. Hợp chất, 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.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 1,3,4-oxadiazol làm chất ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), chất 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

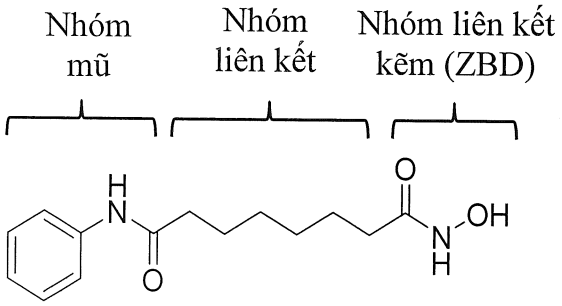
ra, 7 HDAC của lớp III (SIRT 1-7) cần NAD^+ làm nhóm ngoại thay vì kẽm (theo Bolden và cộng sự, Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784).

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

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

Mục đích tiếp theo của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất này.

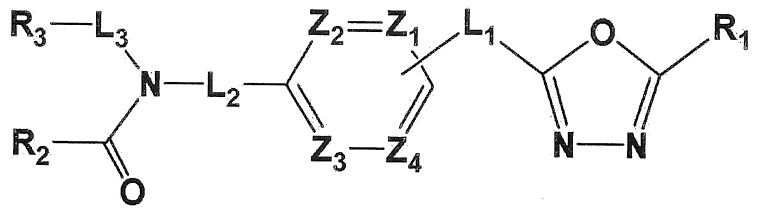
Mục đích tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này dùng để phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh mắt và phần phụ; bệnh tim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

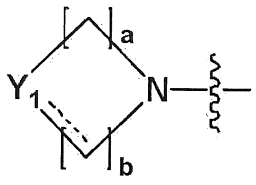
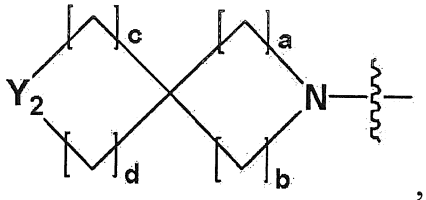
Để đạt được mục đích trên, sáng chế đề xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol có công thức I sau đây, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:

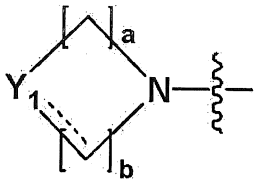
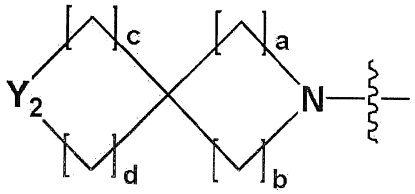
Công thức I

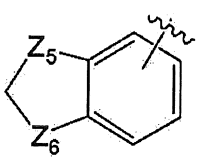
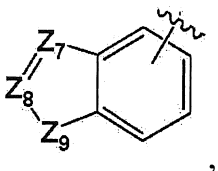


trong đó L_1, L_2 hoặc L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_2 alkyl)-;

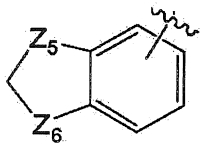
R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

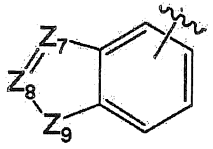
R_2 là -NR^AR^B, -OR^C,  hoặc  ,

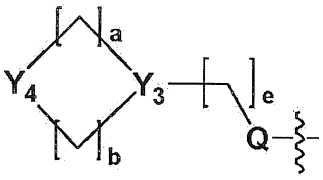
trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -NR^DR^E, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -CN, -aryl, -heteroaryl (dị aryl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

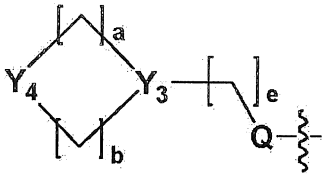
R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -aryl, -heteroaryl, -adamantyl,  hoặc  ,

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

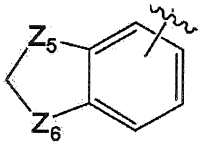
ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -OCF_3, -O-aryl, -NR^DR^E, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-NR^DR^E, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl, 

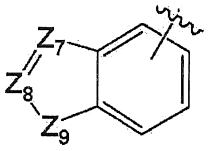
, 

hoặc 

, trong đó ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -X, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3 hoặc -CF_2H, và

ít nhất một H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl, 

hoặc 

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

Y_1, Y_2 và Y_4 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^F-, -O-, -C(=O)- hoặc -$S(=O)_2$-;

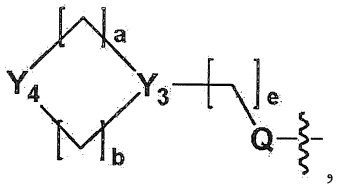
Y_3 là -CH_2- hoặc -N-;

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

Z_5 và Z_6 độc lập với nhau là -CH_2- hoặc -O-;

Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

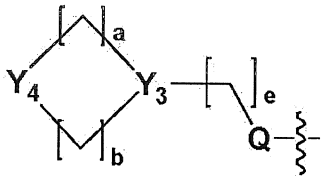
Z_9 là -NR^G- hoặc -S-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E, -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc 

,

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

ít nhất một H của -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -(C_3-C_7 xycloalkyl) hoặc -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H hoặc -CN, và

ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -CN, -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -heteroaryl;

R^C là -(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -heteroaryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl,

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

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

R^D và R^E độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -aryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-aryl,

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

ít nhất một H của -aryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-aryl có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^F là -H, -(C_1-C_6 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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E hoặc -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Q là -O- hoặc không,

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

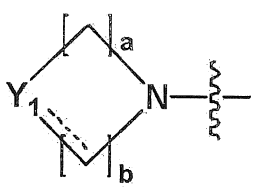
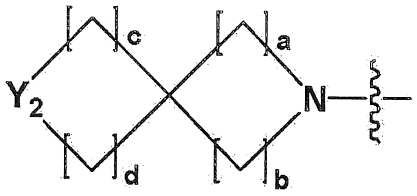
a - e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4, với điều kiện a và b có thể không đồng thời là 0, và c và d có thể không đồng thời là 0; và

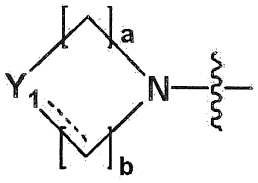
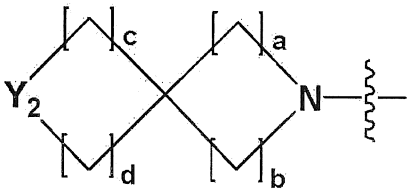
X là F, Cl, Br hoặc I.

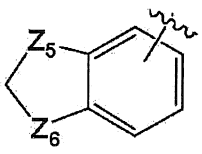
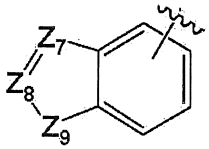
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

L_1, L_2 hoặc L_3 độc lập với nhau là -(C_0-C_2 alkyl)-;

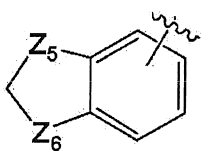
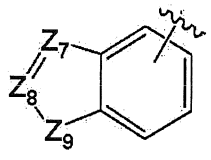
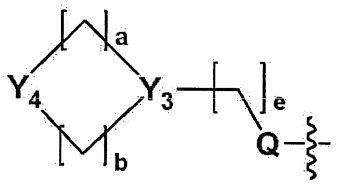
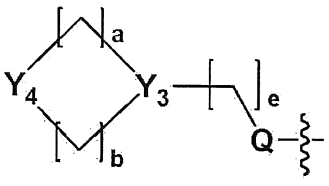
R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

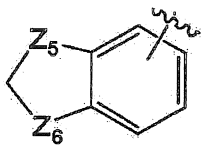
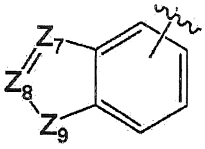
R_2 là $-NR^AR^B$, $-OR^C$,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, $-NR^DR^E$, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl) hoặc -aryl, trong đó ít nhất một H của -aryl có thể được thế bởi -X, -OH, $-CF_3$ hoặc $-CF_2H$;

R_3 là -H, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-(C_3\text{-}C_7$ xycloalkyl), -aryl, -heteroaryl, -adamantyl,  hoặc  ,

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

ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, $-O(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-OCF_3$, -O-aryl, $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), $-CF_3$, $-S(=O)_2\text{-}(C_1\text{-}C_4$ alkyl), -aryl, -heteroaryl,  ,  hoặc  , trong đó ít nhất một H của  có thể được thế bởi -X hoặc $-(C_1\text{-}C_4$ alkyl), và

ít nhất một H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -adamantyl,  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Y_1, Y_2 và Y_4 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^F-, -O-, -C(=O)- hoặc -$S(=O)_2$-;

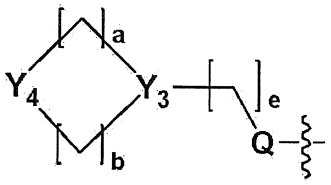
Y_3 là -CH_2- hoặc -N-;

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

Z_5 và Z_6 độc lập với nhau là -CH_2- hoặc -O-;

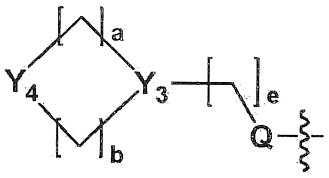
Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

Z_9 là -NR^G- hoặc -S-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E, -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_3-C_7 xycloalkyl) hoặc  ,

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

ít nhất một H của -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -(C_3-C_7 xycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H hoặc -CN, và

ít nhất một H của  có thể được thế bởi -X, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -heteroaryl;

R^C là -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -aryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và ít nhất một H của -aryl có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^D và R^E độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^F là -H, -(C_1-C_6 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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E, -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Q là -O- hoặc không,

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

a - e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4, 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

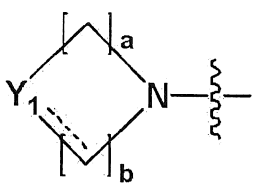
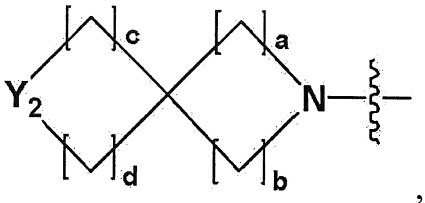
X là F, Cl, Br hoặc I.

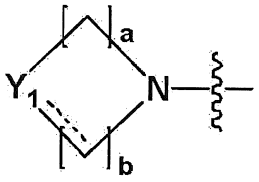
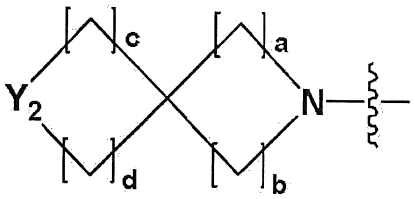
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

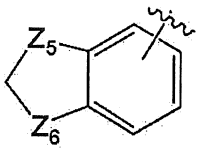
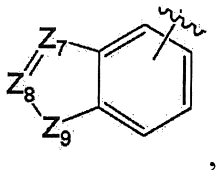
L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là -(C_0 alkyl)-;

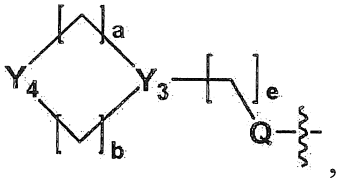
L_2 là -(C_1 alkyl)-;

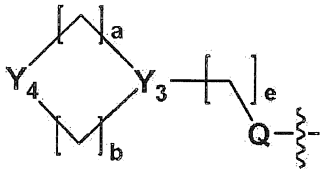
R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;

R_2 là $-NR^AR^B$,  hoặc  ,

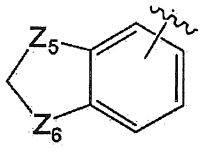
trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X, $-NR^DR^E$ hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

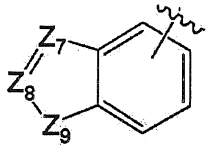
R_3 là -aryl, -heteroaryl,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -O(C_1-C_4 alkyl), -OCF_3, -(C_1-C_4 alkyl), -heteroaryl hoặc 

, trong đó ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -X hoặc -(C_1-C_4 alkyl), và

ít nhất một H của 

hoặc 

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

Y_1 là -CH_2-, -NR^F-, -O- hoặc -S(=O)$_2$-;

Y_2 là -NR^F- hoặc -O-;

Y_3 là -N-;

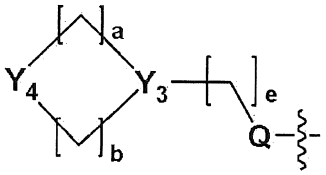
Y_4 là -NR^F-, -O- hoặc -S(=O)$_2$-;

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;

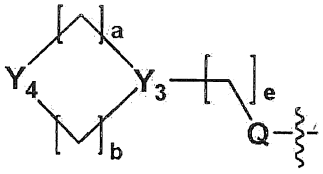
Z_5 và Z_6 độc lập với nhau là -CH_2- hoặc -O-;

Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

Z_9 là -NR^G-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E hoặc 

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

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

R^D và R^E độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH;

R^F là -H, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Q là -O- hoặc không,

<u>- - - -</u> là liên kết đơn;

a - d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

e là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

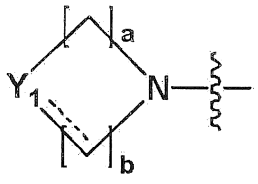
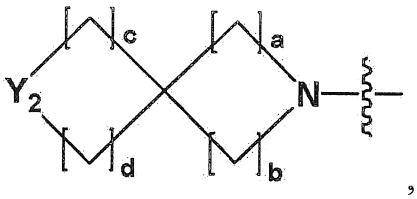
X là F, Cl hoặc Br.

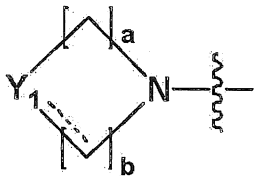
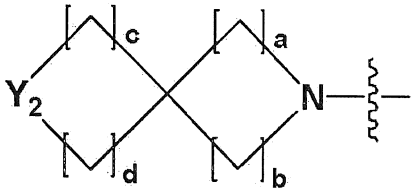
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

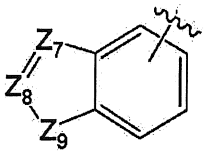
L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là -(C_0 alkyl)-;

L_2 là -(C_1 alkyl)-;

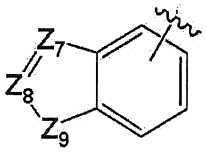
R_1 là $-CF_2H$;

R_2 là $-NR^AR^B$,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X hoặc $-NR^DR^E$;

R_3 là -aryl, -heteroaryl hoặc  ,

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

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

Y_1 là $-CH_2-$, $-NR^F-$, -O- hoặc $-S(=O)_2-$;

Y_2 là $-NR^F-$ hoặc -O-;

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;

Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

Z_9 là $-NR^G-$;

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

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

R^D và R^E độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH;

R^F là -H, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, $-CF_3$ hoặc $-CF_2H$;

R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

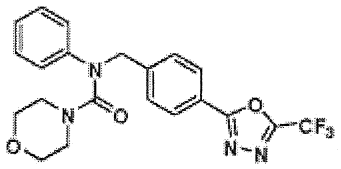
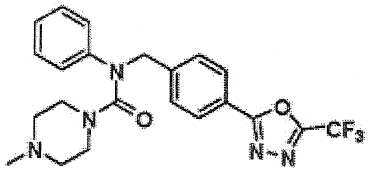
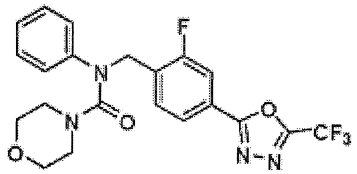
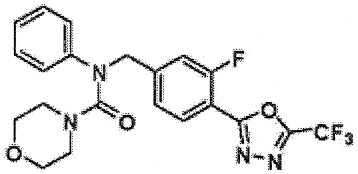
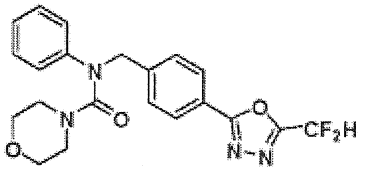
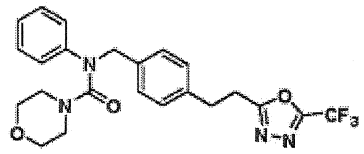
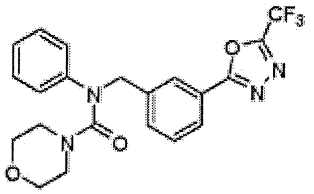
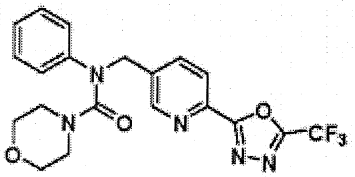
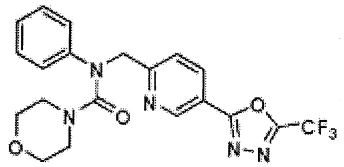
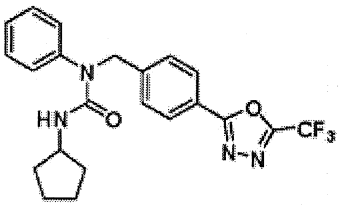
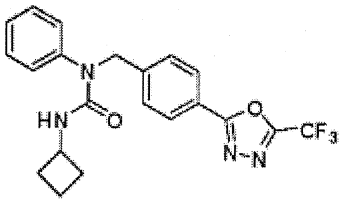
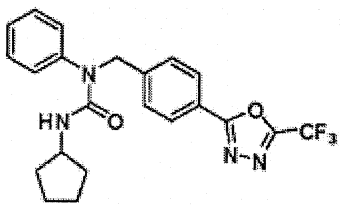
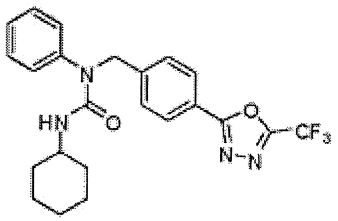
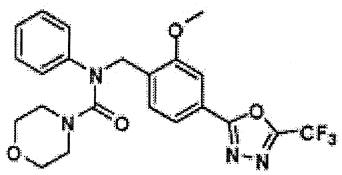
a - d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2; và

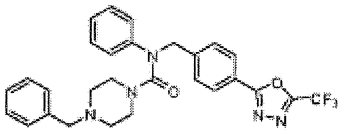
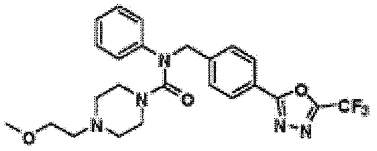
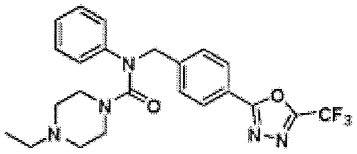
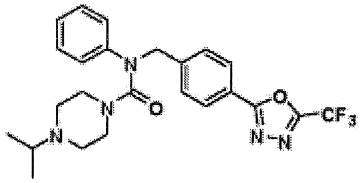
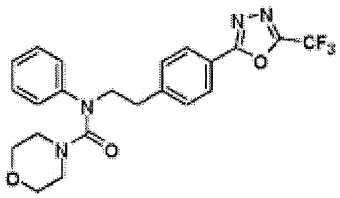
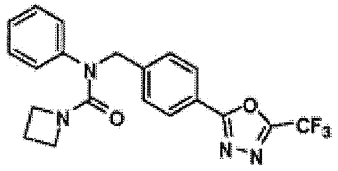
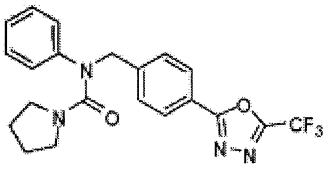
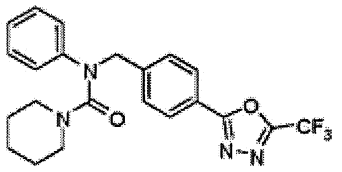
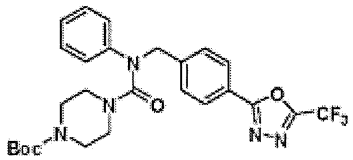
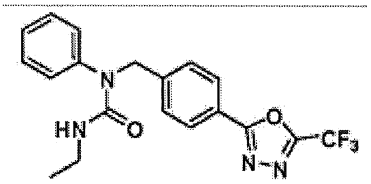
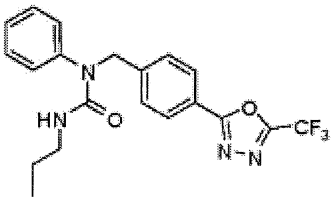
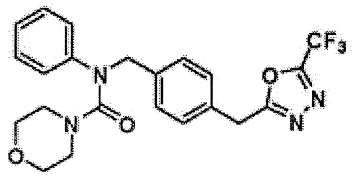
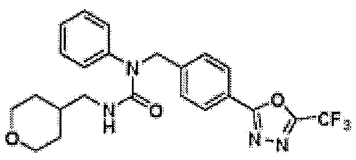
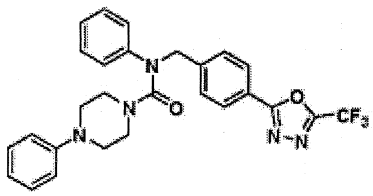
X là F, Cl hoặc Br.

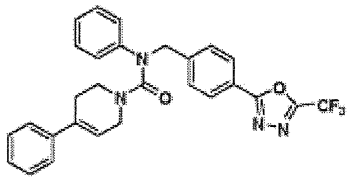
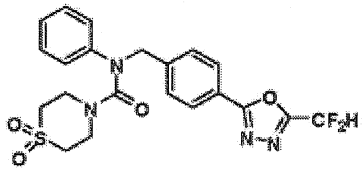
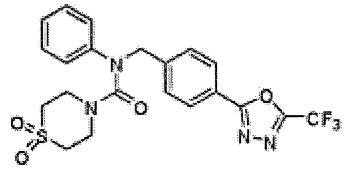
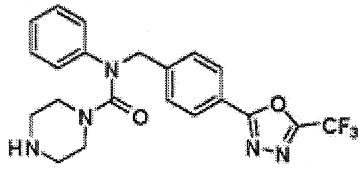
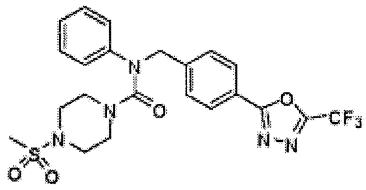
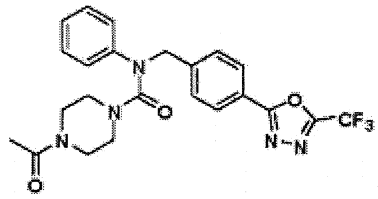
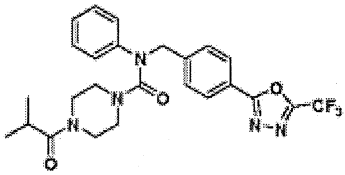
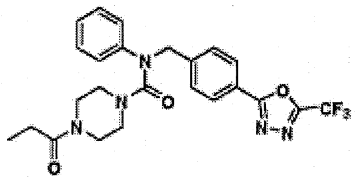
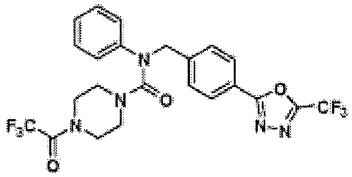
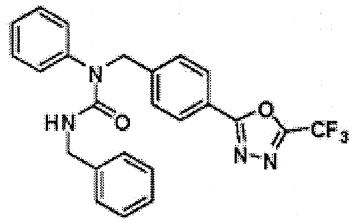
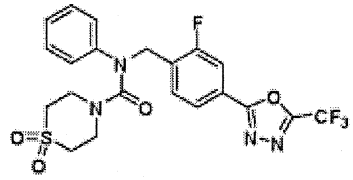
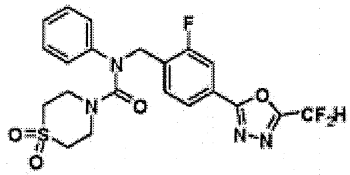
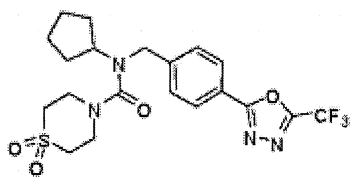
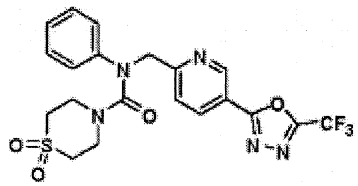
Các hợp chất cụ thể có công thức I được trình bày trên bảng 1 dưới đây:

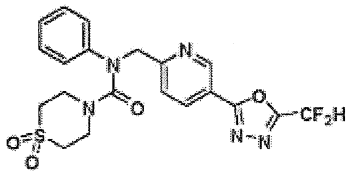
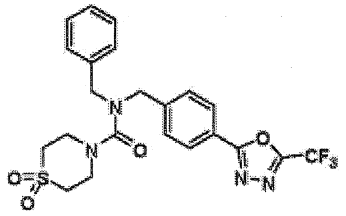
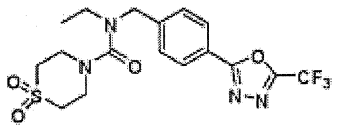
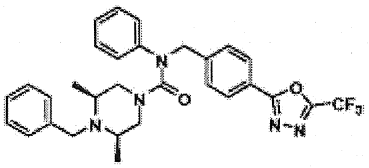
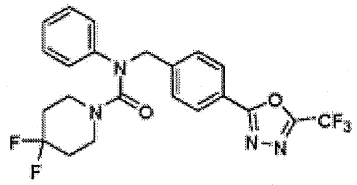
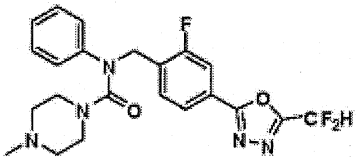
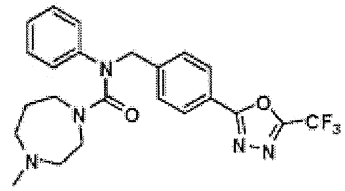
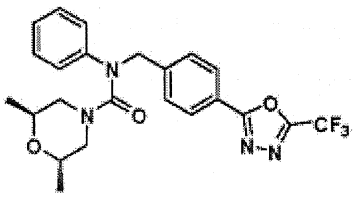
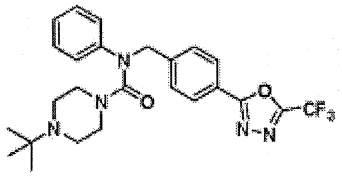
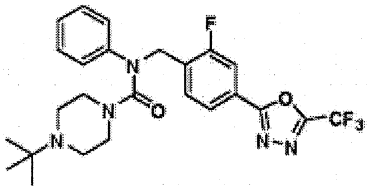
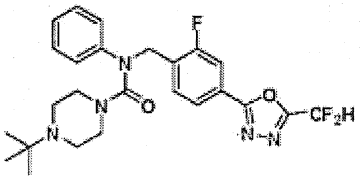
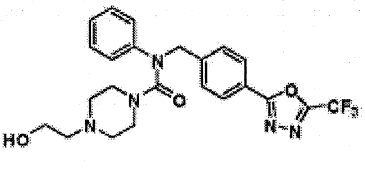
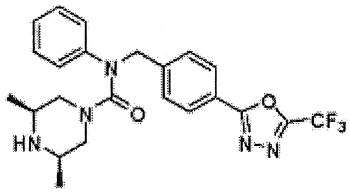
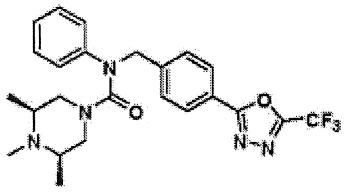
[Bảng 1]

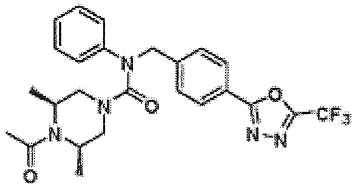
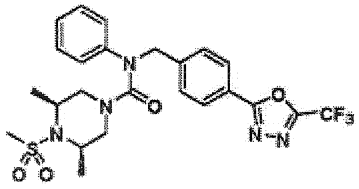
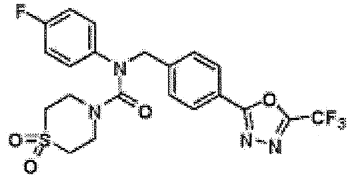
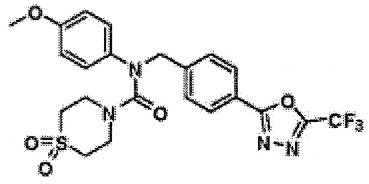
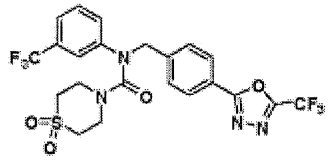
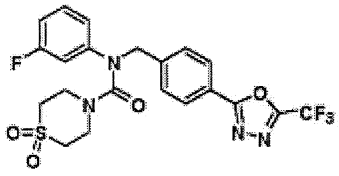
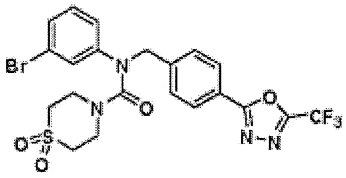
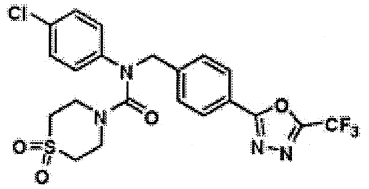
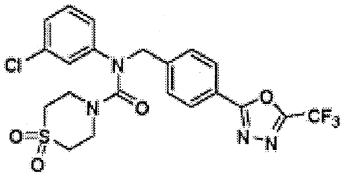
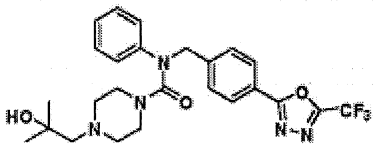
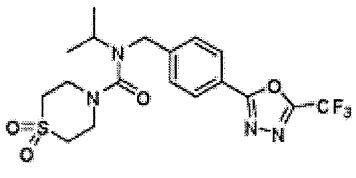
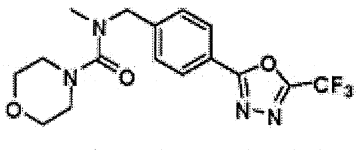
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc

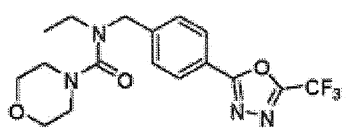
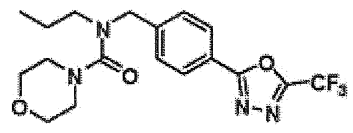
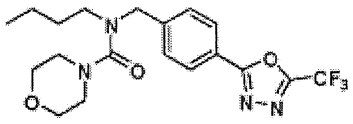
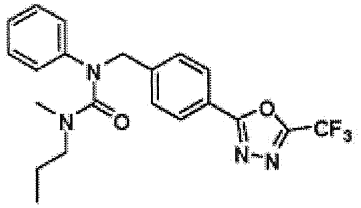
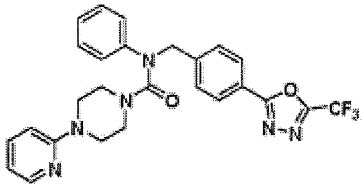
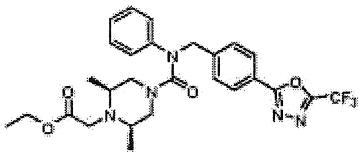
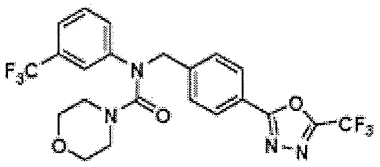
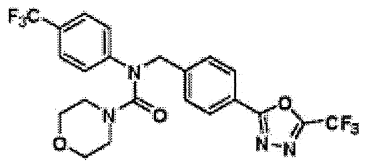
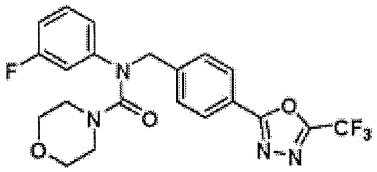
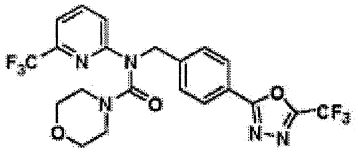
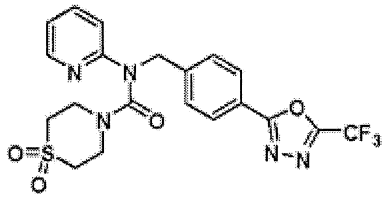
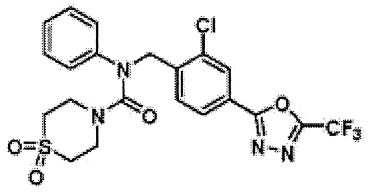
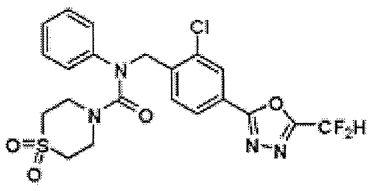
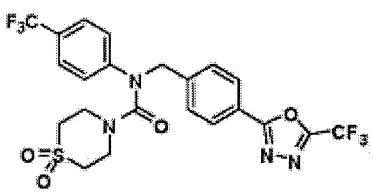
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	21249		2	21285	
3	21318		4	21319	
5	21325		6	21327	
7	21329		8	21333	
9	21336		10	21337	
11	21340		12	21341	
13	21342		14	21343	

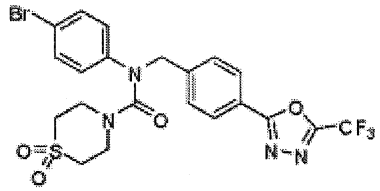
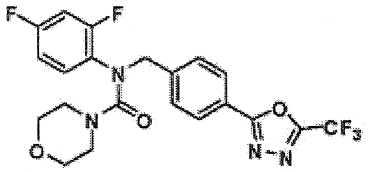
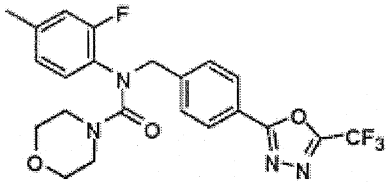
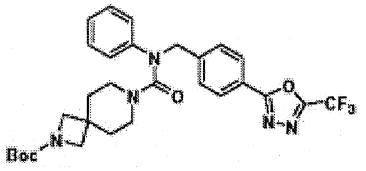
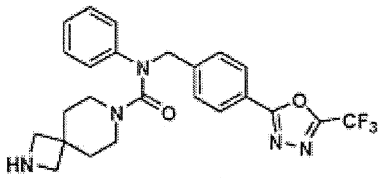
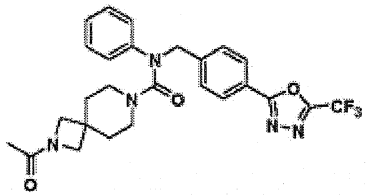
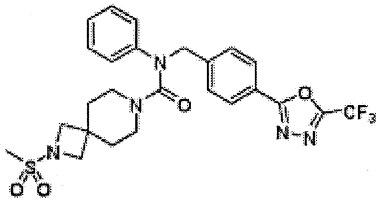
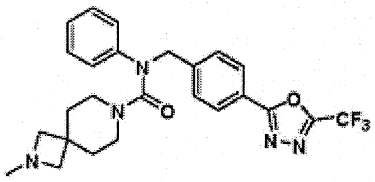
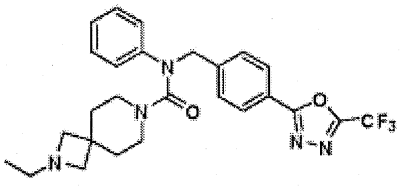
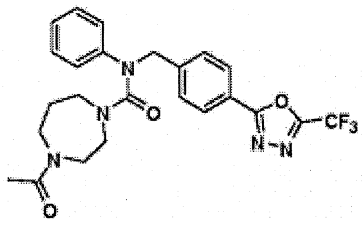
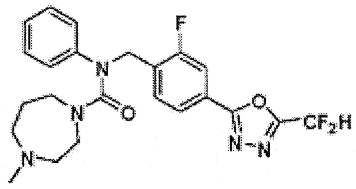
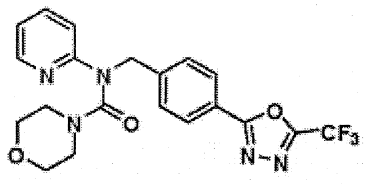
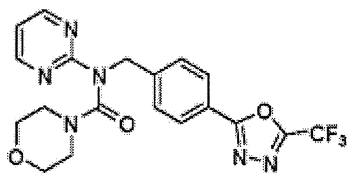
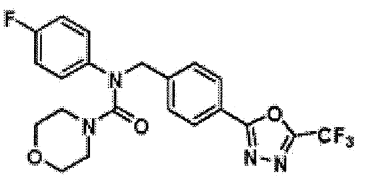
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
15	21344		16	21345	
17	21346		18	21347	
19	21348		20	21349	
21	21350		22	21351	
23	21352		24	21353	
25	21354		26	21355	
27	21357		28	21358	

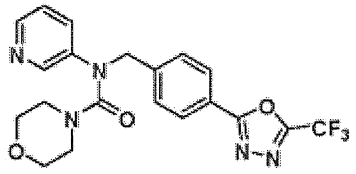
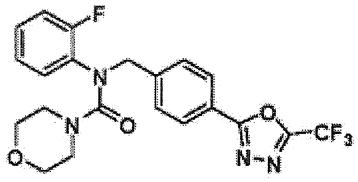
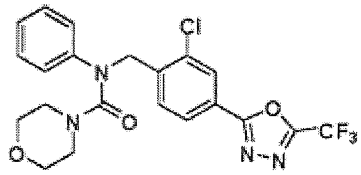
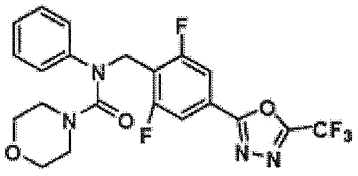
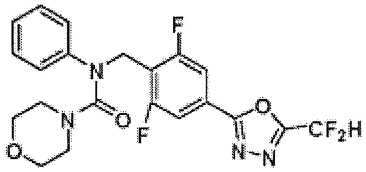
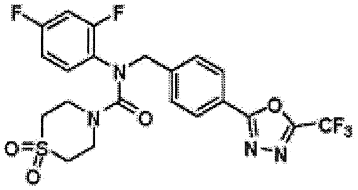
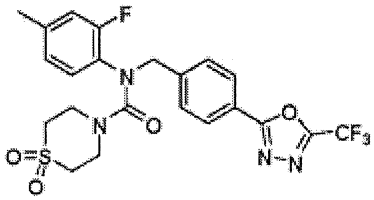
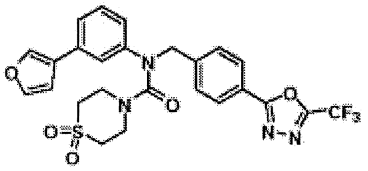
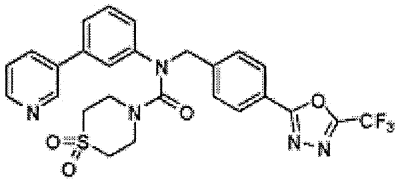
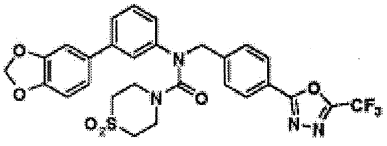
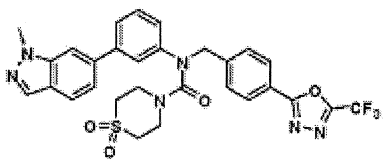
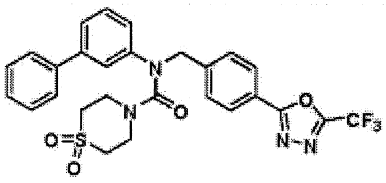
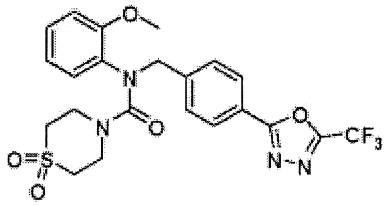
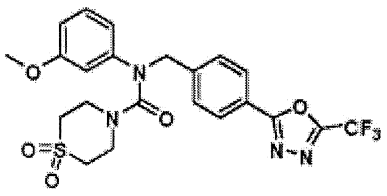
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
29	21359		30	21360	
31	21361		32	21362	
33	21363		34	21364	
35	21365		36	21366	
37	21367		38	21368	
39	21369		40	21370	
41	21371		42	21372	

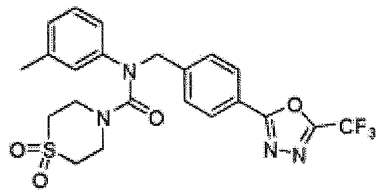
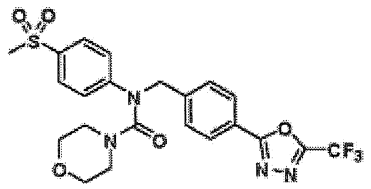
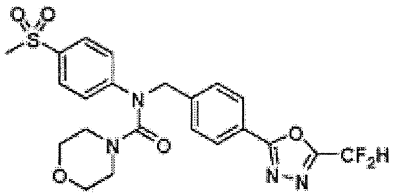
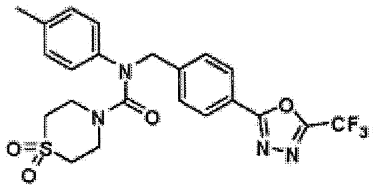
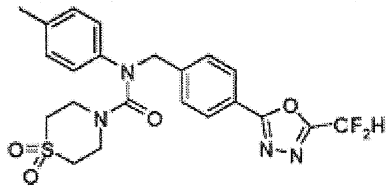
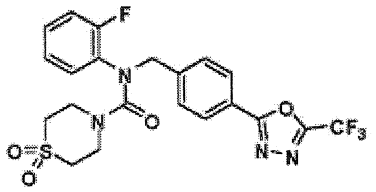
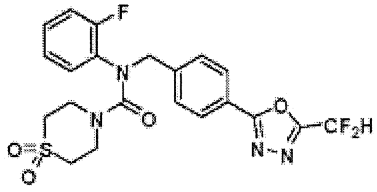
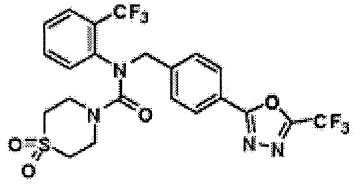
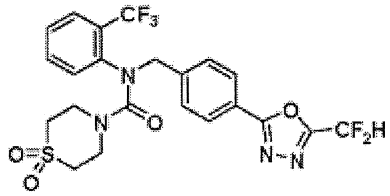
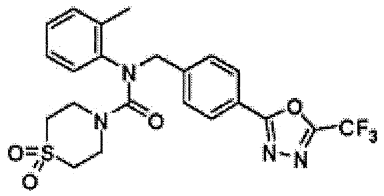
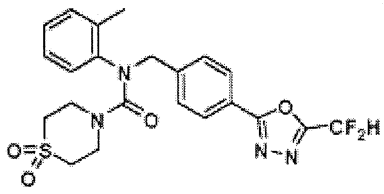
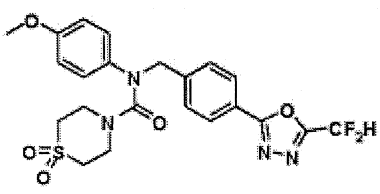
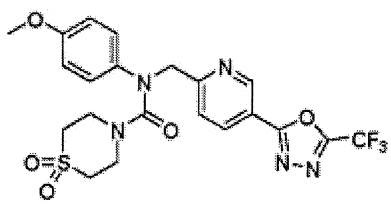
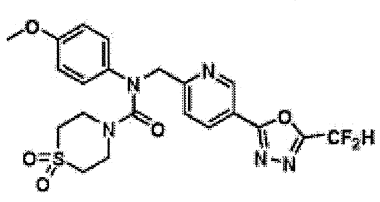
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
43	21373		44	21374	
45	21375		46	21376	
47	21377		48	21378	
49	21379		50	21380	
51	21381		52	21382	
53	21383		54	21384	
55	21385		56	21386	

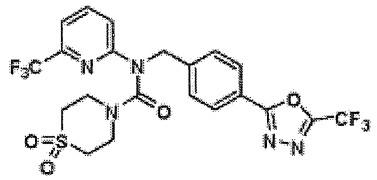
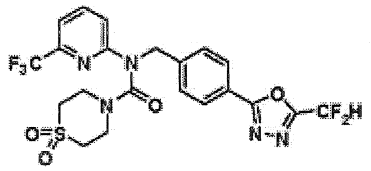
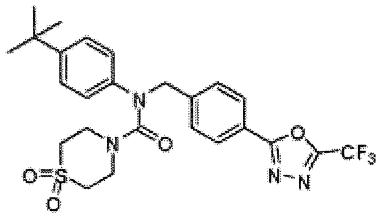
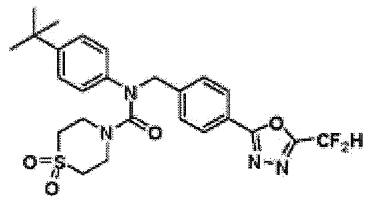
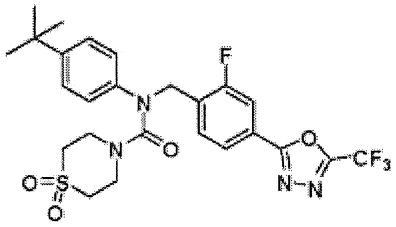
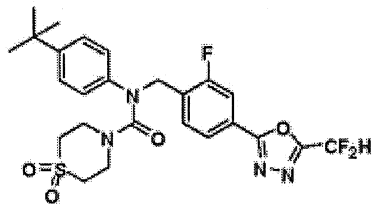
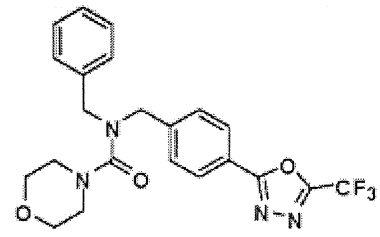
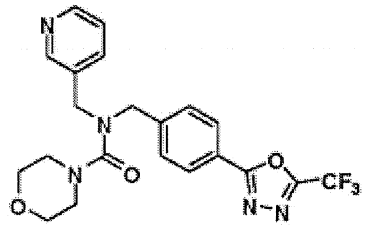
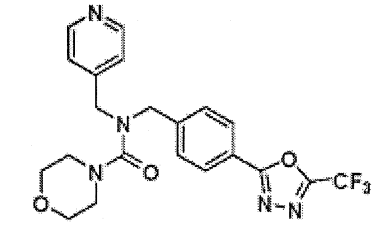
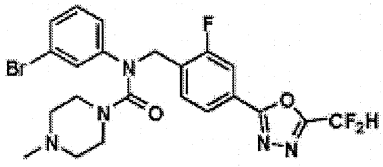
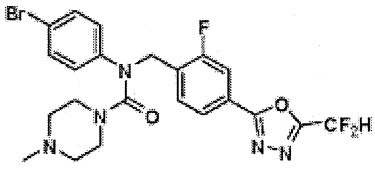
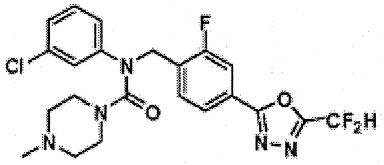
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
57	21387		58	21388	
59	21389		60	21390	
61	21391		62	21392	
63	21393		64	21394	
65	21395		66	21396	
67	21397		68	21398	

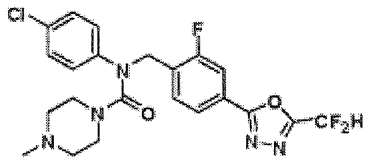
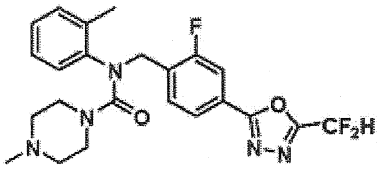
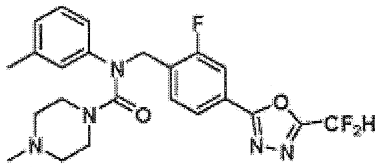
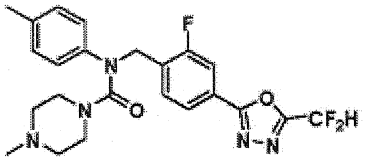
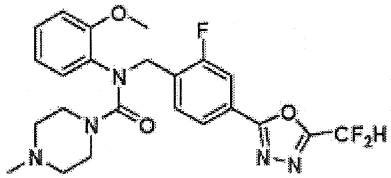
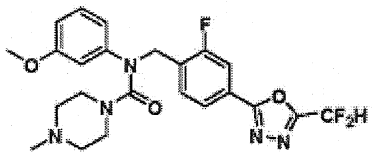
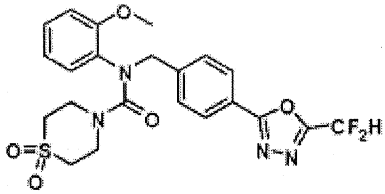
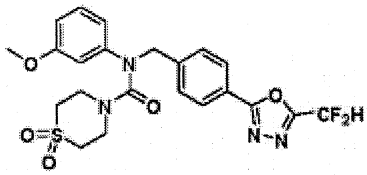
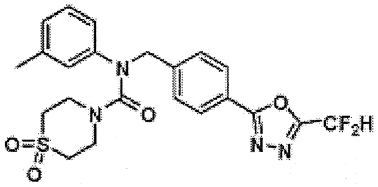
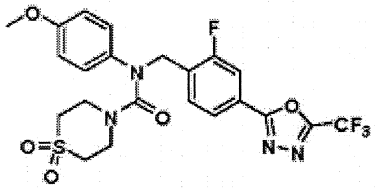
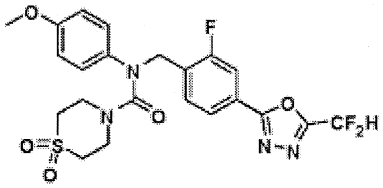
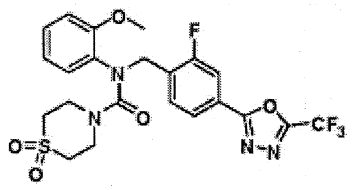
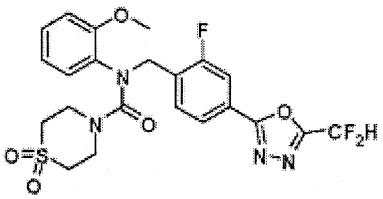
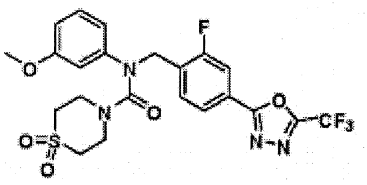
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
69	21399		70	21400	
71	21401		72	21402	
73	21403		74	21404	
75	21405		76	21406	
77	21407		78	21408	
79	21409		80	21410	
81	21411		82	21412	

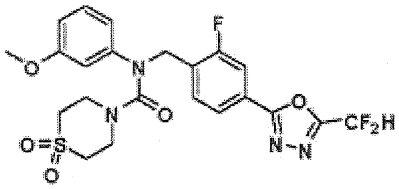
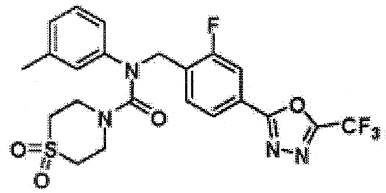
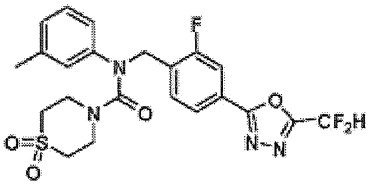
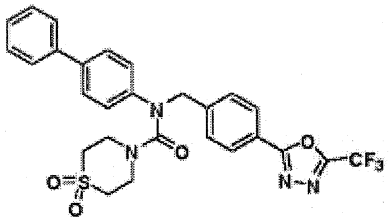
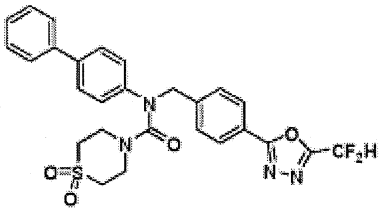
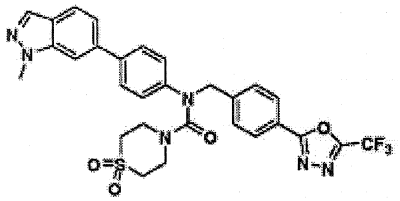
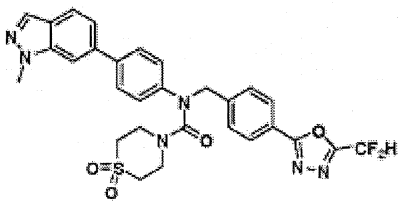
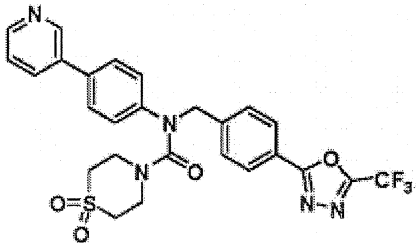
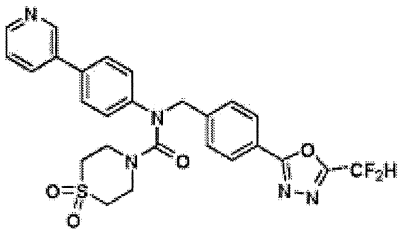
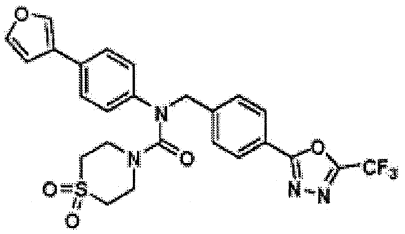
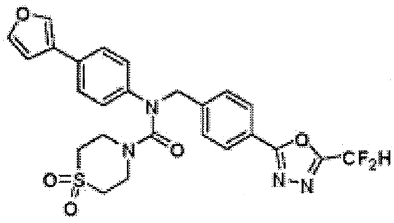
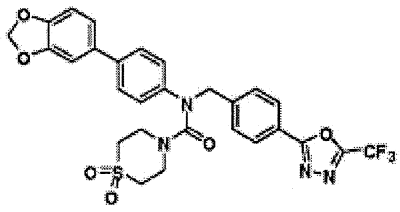
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
83	21413		84	21414	
85	21415		86	21416	
87	21417		88	21418	
89	21419		90	21420	
91	21421		92	21422	
93	21423		94	21424	
95	21425		96	21426	

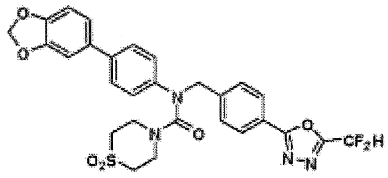
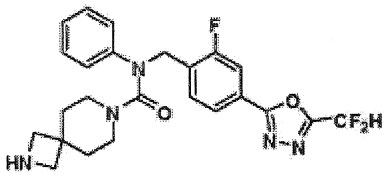
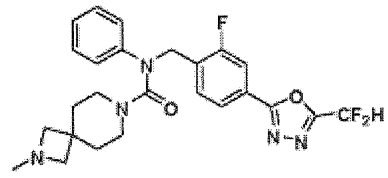
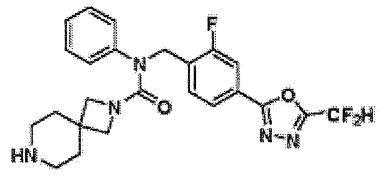
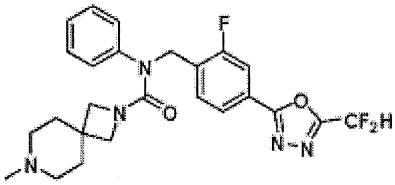
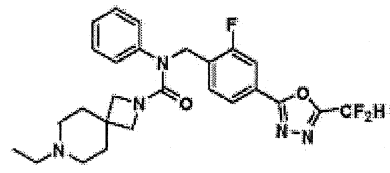
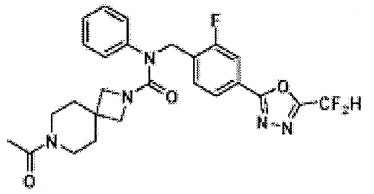
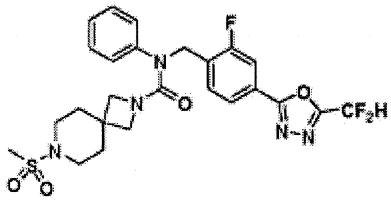
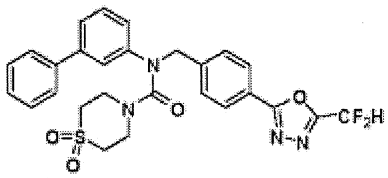
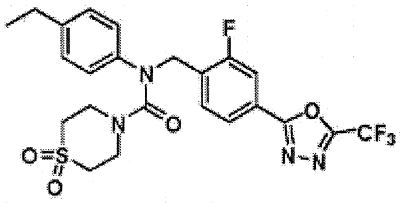
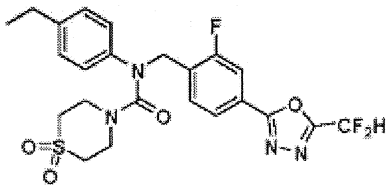
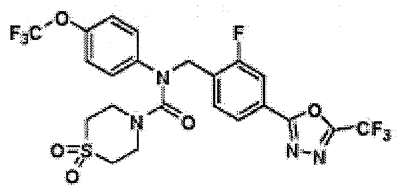
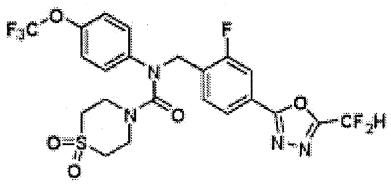
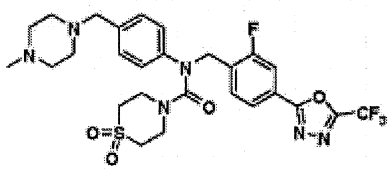
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
97	21427		98	21428	
99	21429		100	21431	
101	21432		102	21433	
103	21434		104	21435	
105	21436		106	21437	
107	21438		108	21439	
109	21440		110	21441	

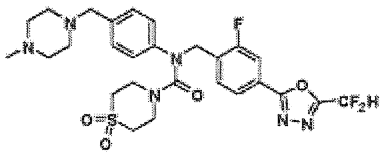
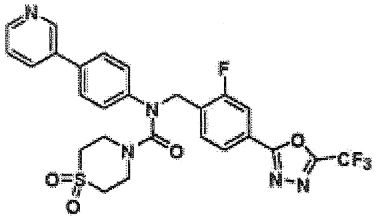
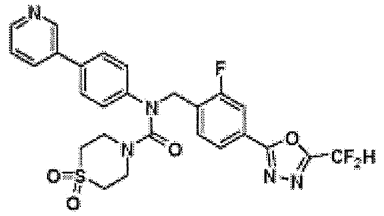
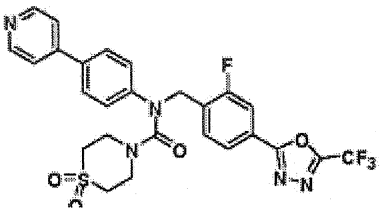
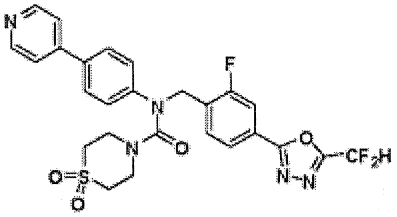
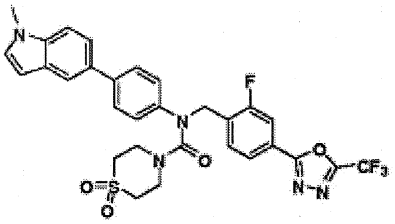
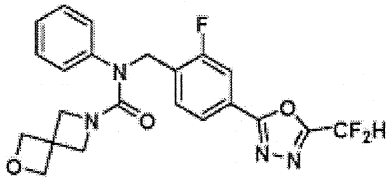
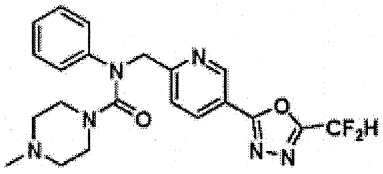
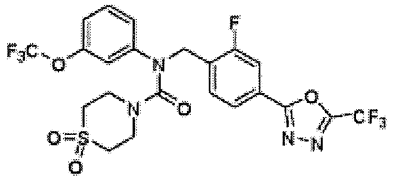
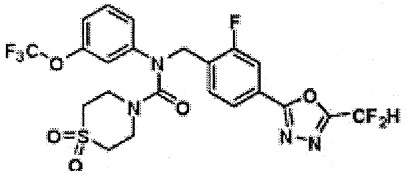
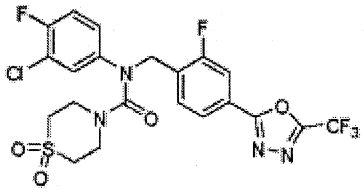
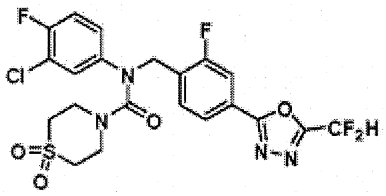
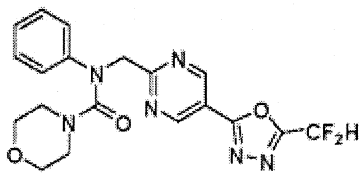
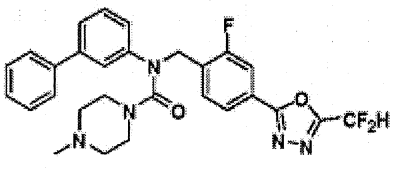
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
111	21442		112	21443	
113	21444		114	21445	
115	21446		116	21447	
117	21448		118	21449	
119	21450		120	21451	
121	21452		122	21453	
123	21454		124	21455	

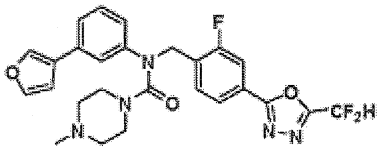
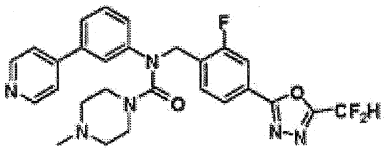
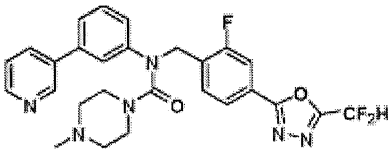
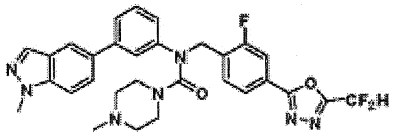
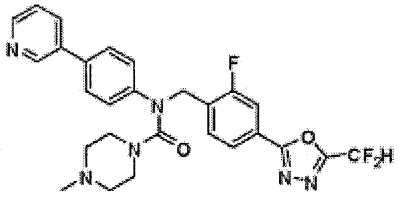
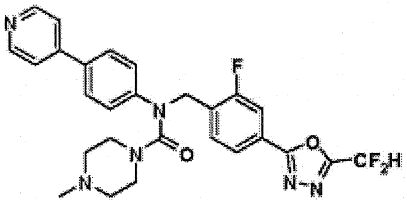
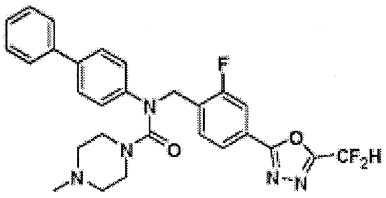
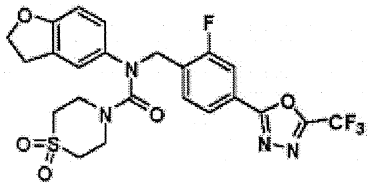
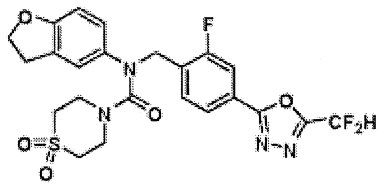
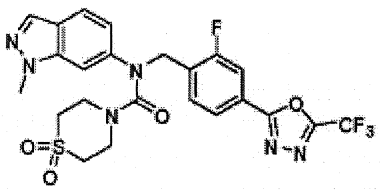
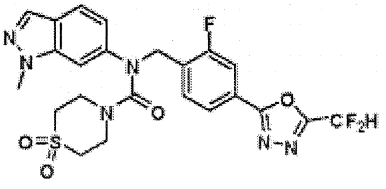
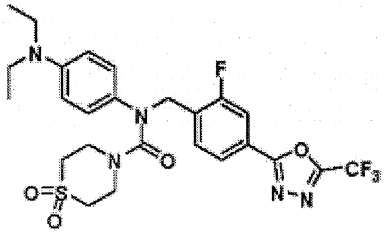
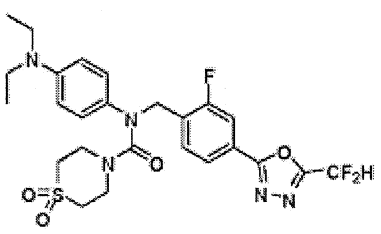
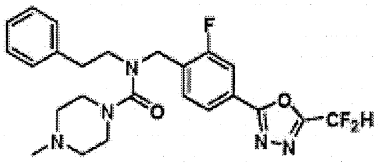
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
125	21456		126	21457	
127	21458		128	21459	
129	21460		130	21461	
131	21462		132	21463	
133	21464		134	21465	
135	21466		136	21467	

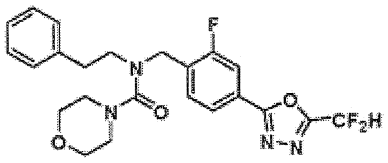
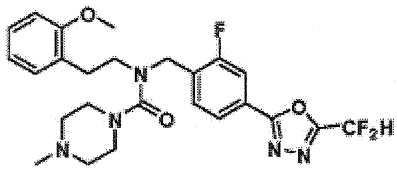
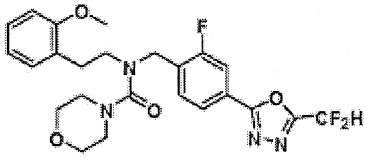
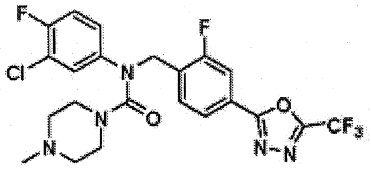
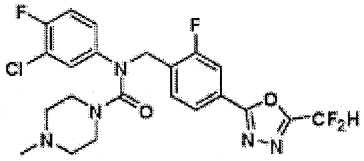
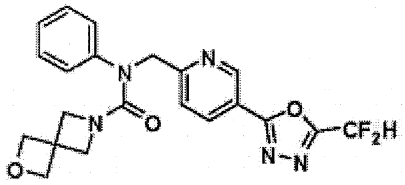
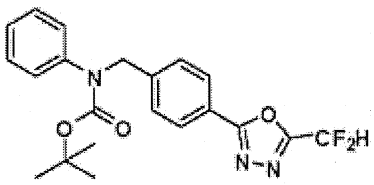
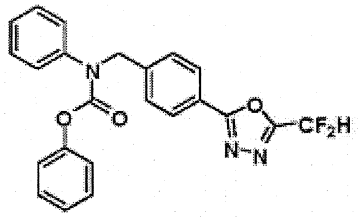
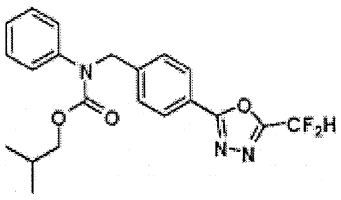
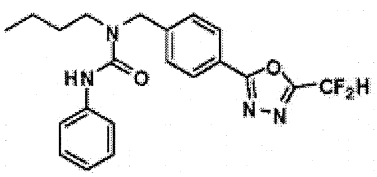
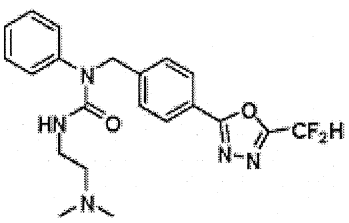
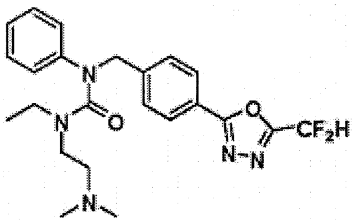
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
137	21468		138	21469	
139	21470		140	21471	
141	21472		142	21473	
143	21474		144	21475	
145	21476		146	21477	
147	21478		148	21479	
149	21480		150	21481	

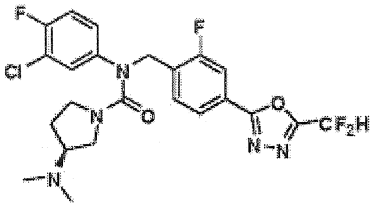
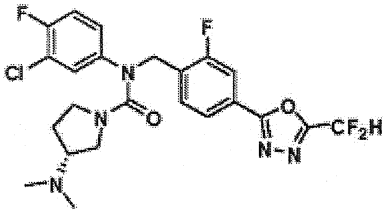
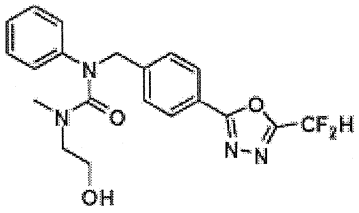
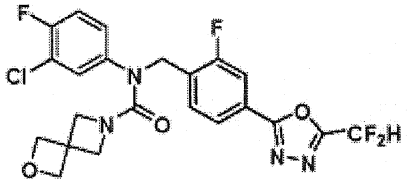
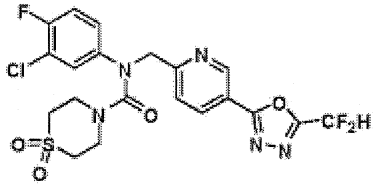
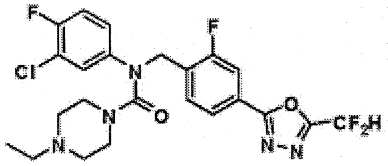
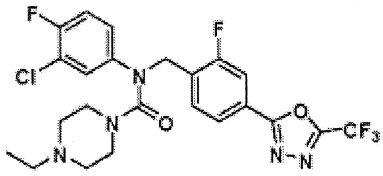
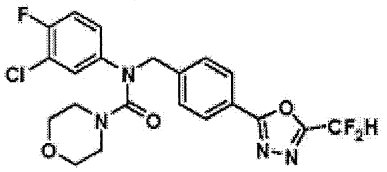
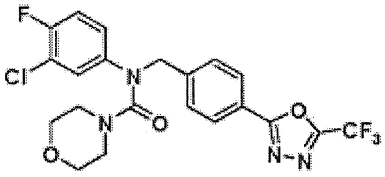
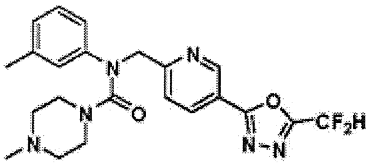
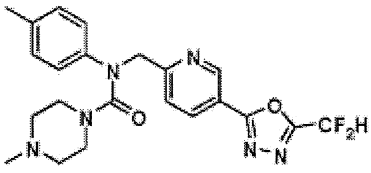
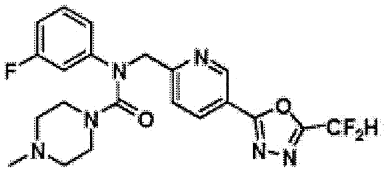
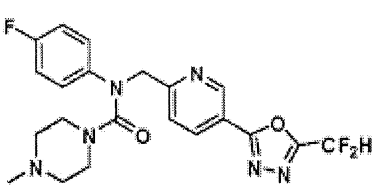
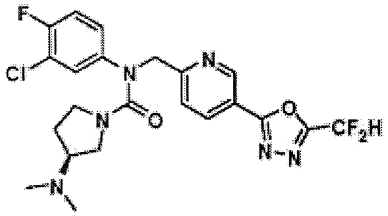
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
151	21482		152	21483	
153	21484		154	21485	
155	21486		156	21487	
157	21488		158	21489	
159	21490		160	21491	
161	21492		162	21493	

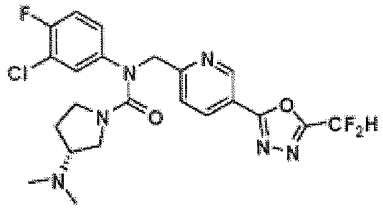
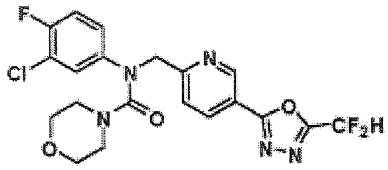
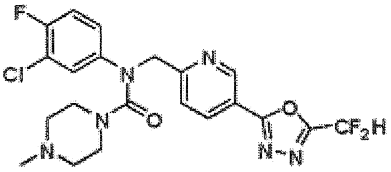
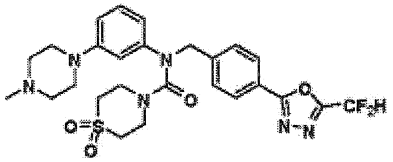
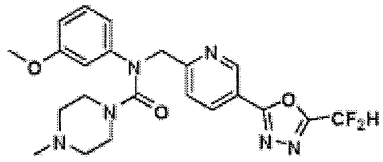
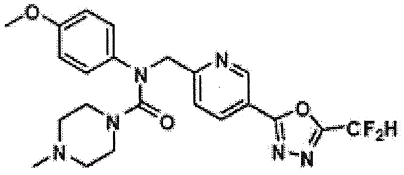
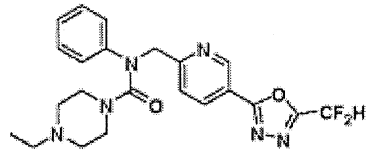
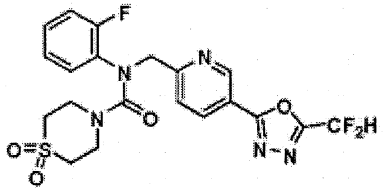
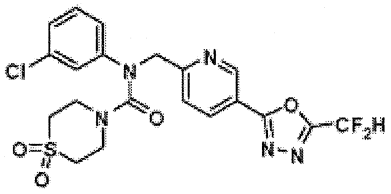
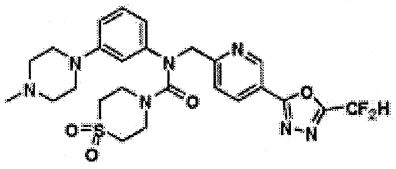
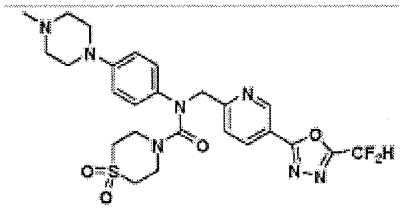
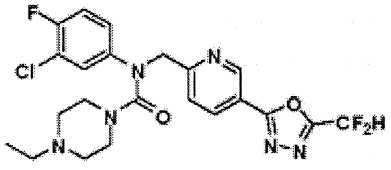
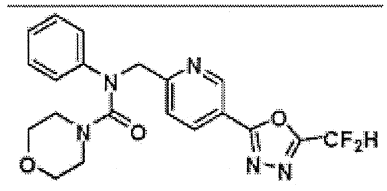
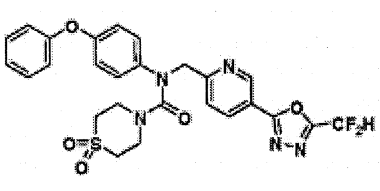
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
163	21494		164	21495	
165	21496		166	21497	
167	21498		168	21499	
169	21500		170	21501	
171	21502		172	21511	
173	21512		174	21513	
175	21514		176	21515	

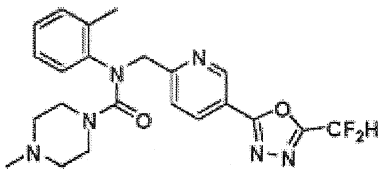
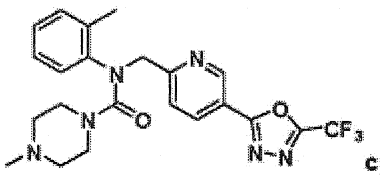
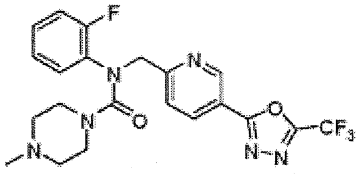
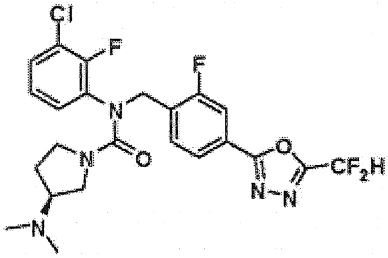
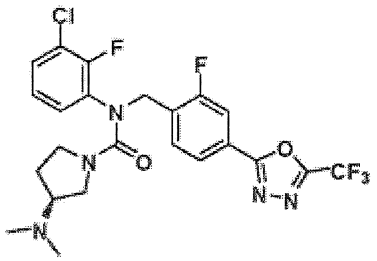
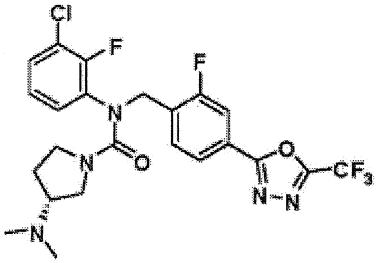
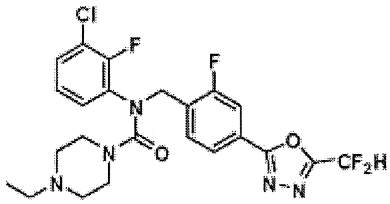
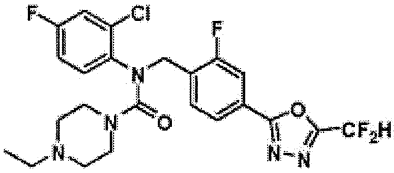
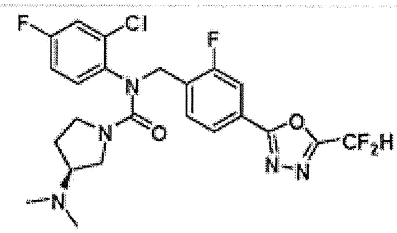
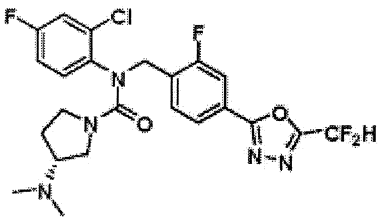
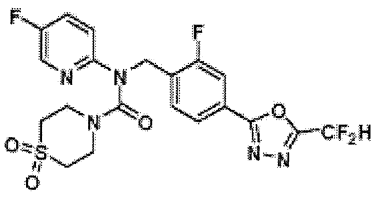
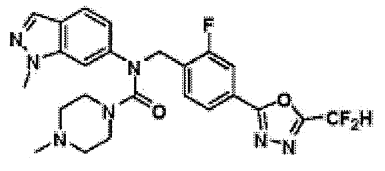
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
177	21516		178	21517	
179	21518		180	21519	
181	21520		182	21521	
183	21522		184	21527	
185	21528		186	21529	
187	21530		188	21531	
189	21532		190	21533	

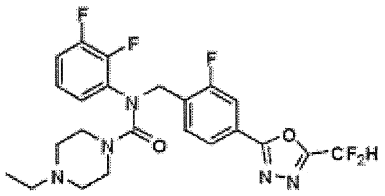
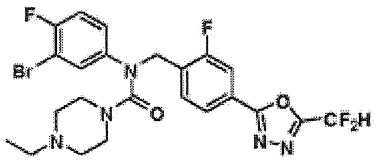
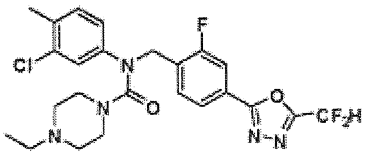
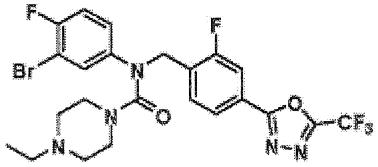
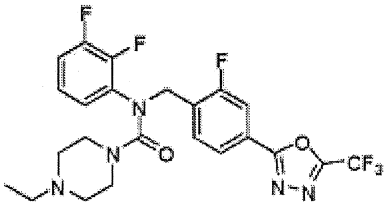
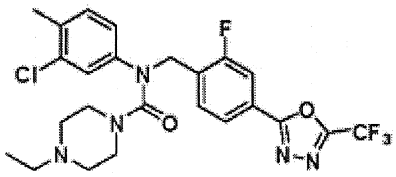
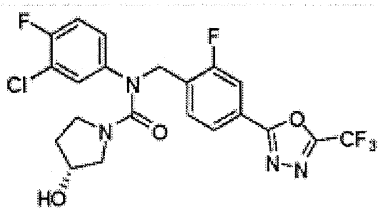
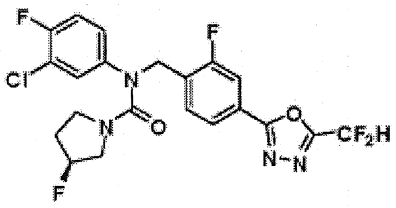
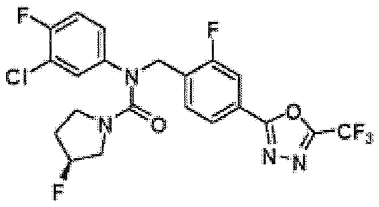
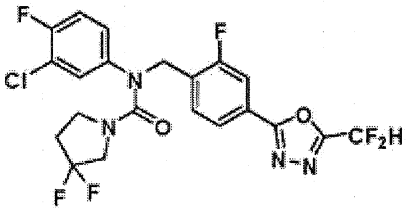
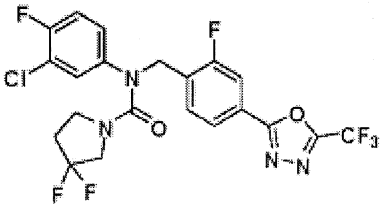
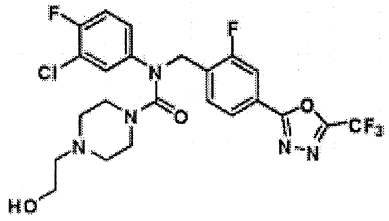
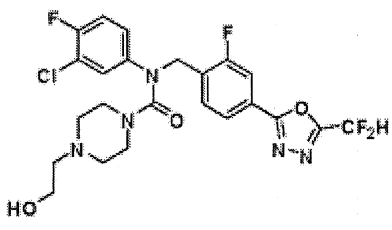
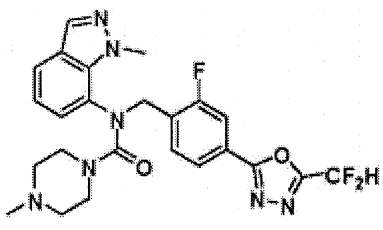
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
191	21534		192	21535	
193	21536		194	21537	
195	21540		196	21541	
197	21542		198	21543	
199	21544		200	21545	
201	21546		202	21552	
203	21553		204	21554	

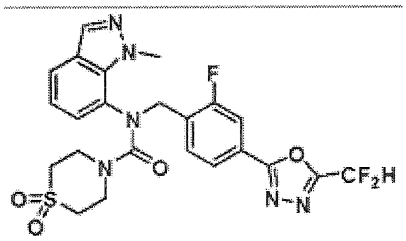
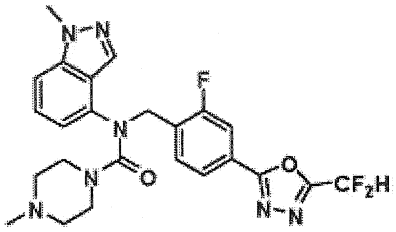
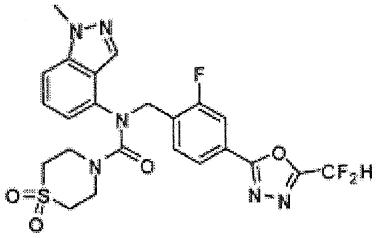
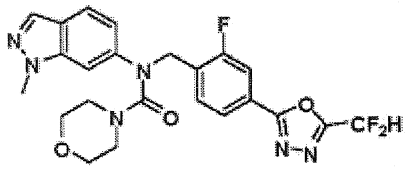
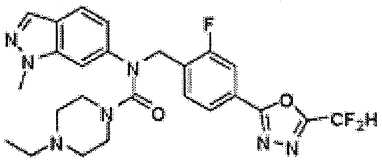
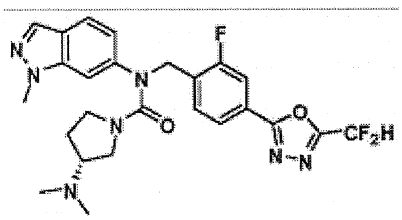
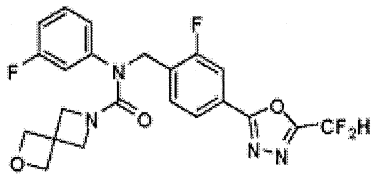
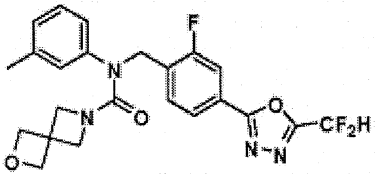
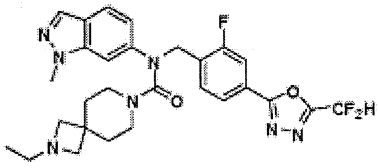
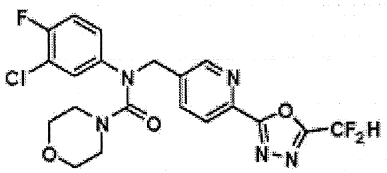
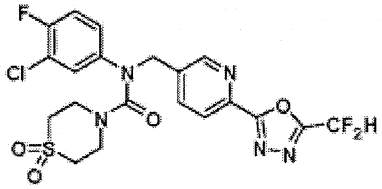
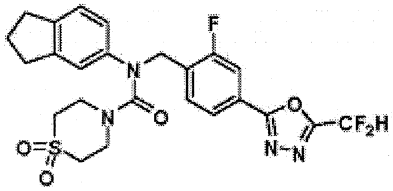
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
205	21555		206	21556	
207	21557		208	21564	
209	21565		210	21566	
211	21568		212	21569	
213	21570		214	21576	
215	21577		216	21578	

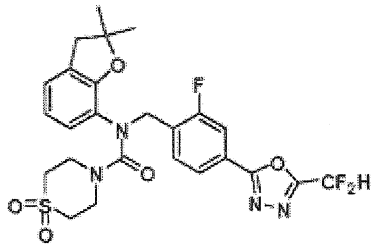
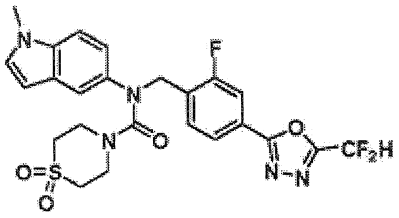
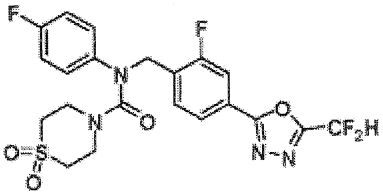
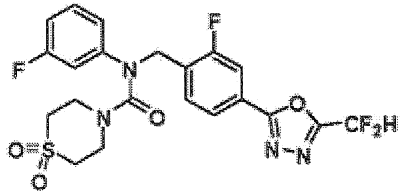
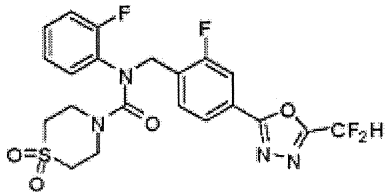
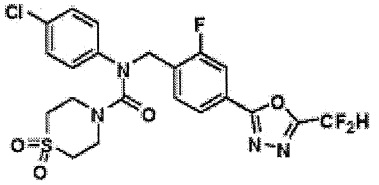
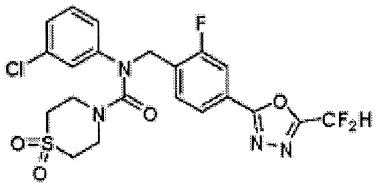
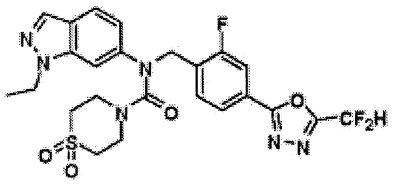
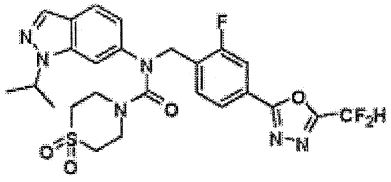
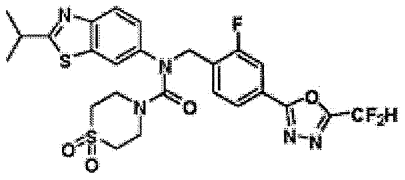
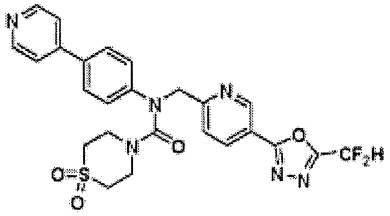
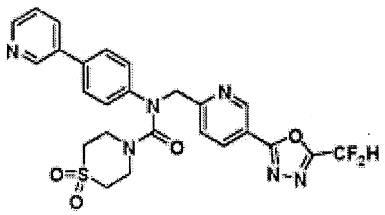
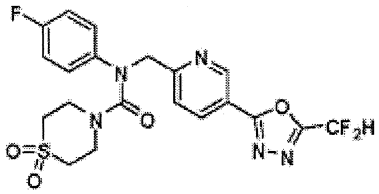
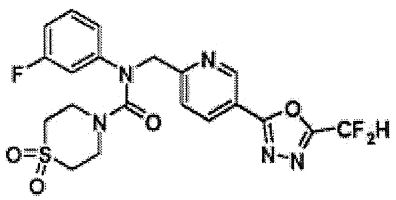
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
217	21583		218	21584	
219	21585		220	21586	
221	21587		222	21591	
223	21592		224	21593	
225	21594		226	21597	
227	21598		228	21599	
229	21600		230	21601	

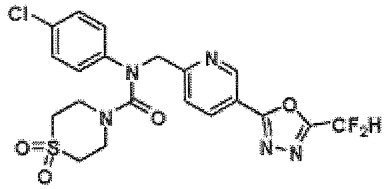
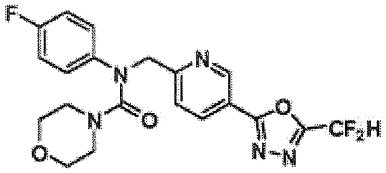
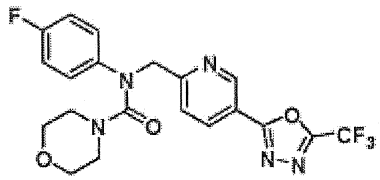
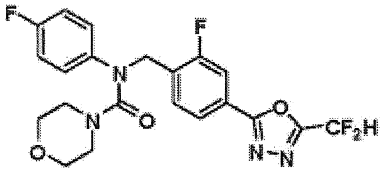
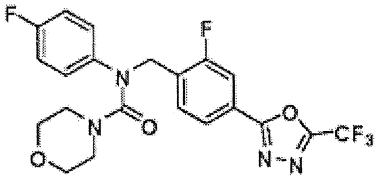
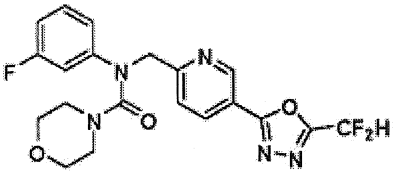
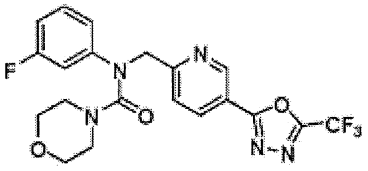
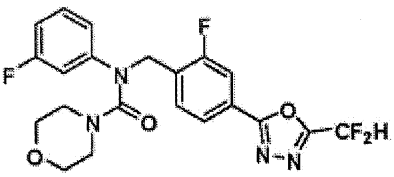
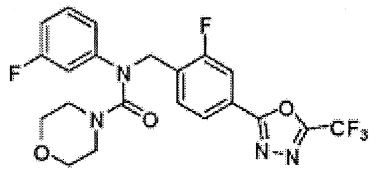
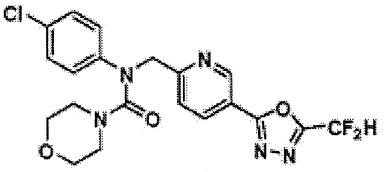
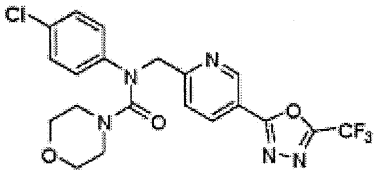
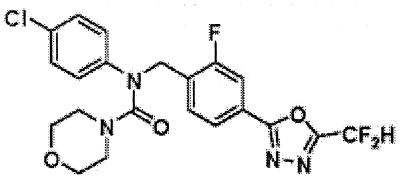
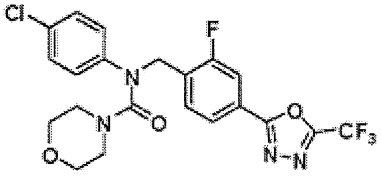
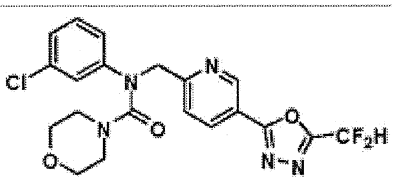
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
231	21602		232	21619	
233	21620		234	21621	
235	21622		236	21623	
237	21624		238	21625	
239	21626		240	21627	
241	21628		242	21629	
243	21630		244	21631	

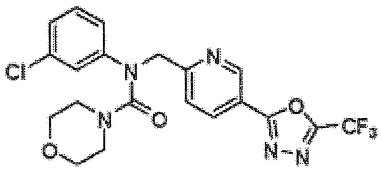
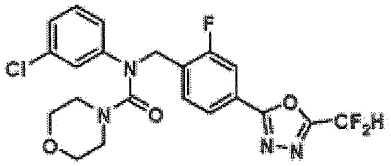
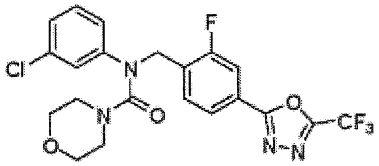
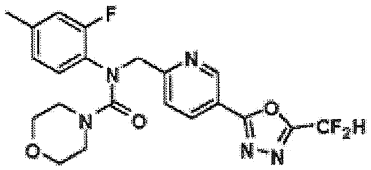
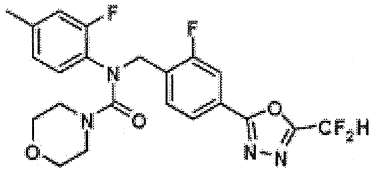
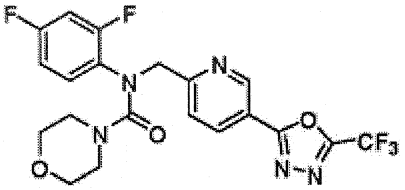
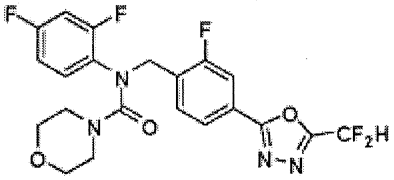
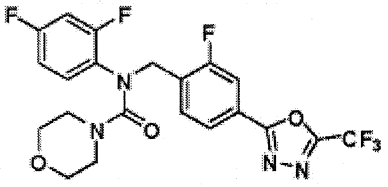
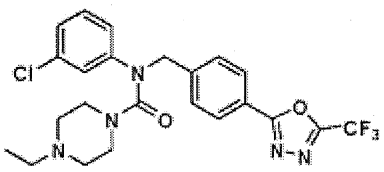
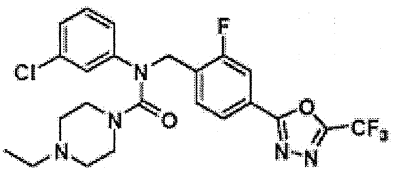
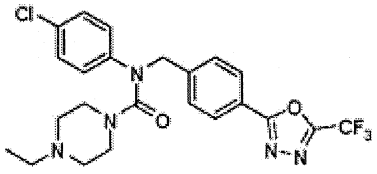
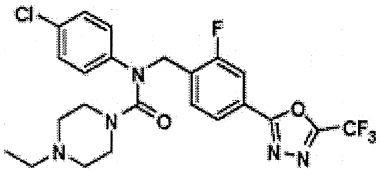
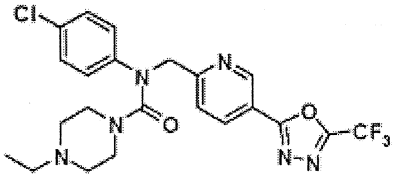
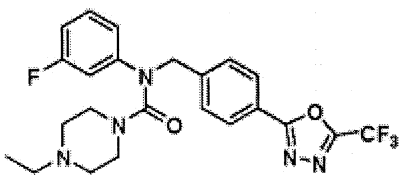
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
245	21632		246	21633	
247	21634		248	21643	
249	21644		250	21645	
251	21646		252	21650	
253	21651		254	21652	
255	21653		256	21654	

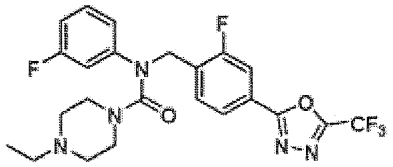
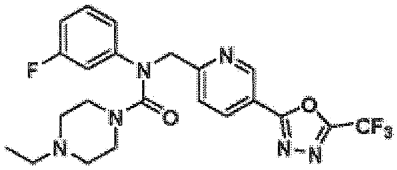
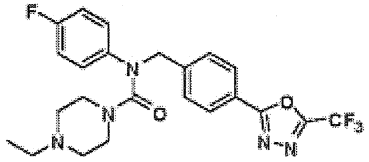
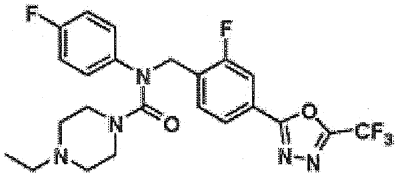
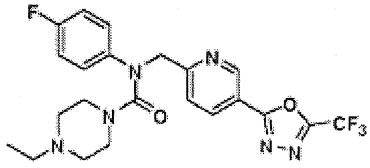
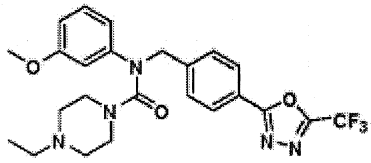
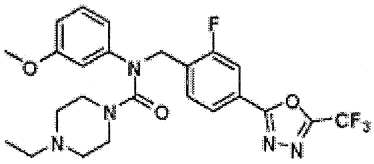
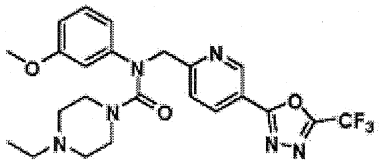
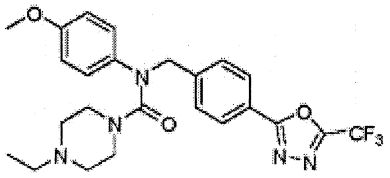
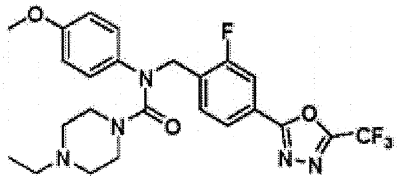
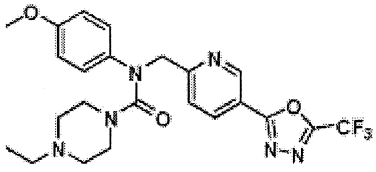
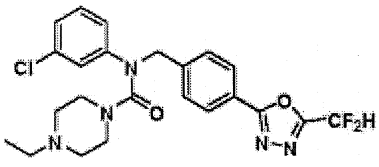
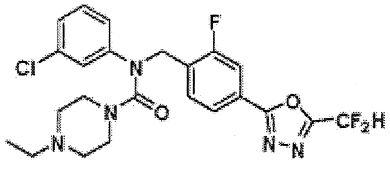
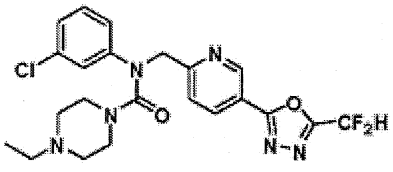
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
257	21655		258	21656	
259	21657		260	21658	
261	21659		262	21660	
263	21664		264	21665	
265	21666		266	21667	
267	21668		268	21669	
269	21679		270	21707	

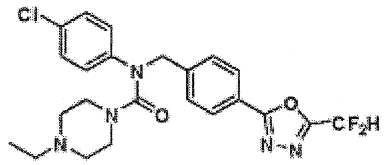
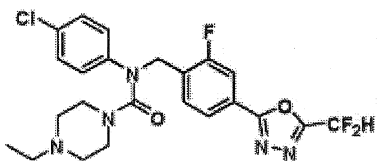
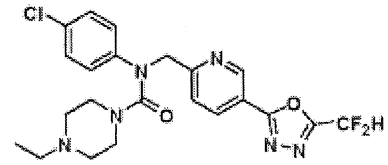
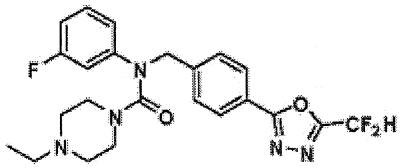
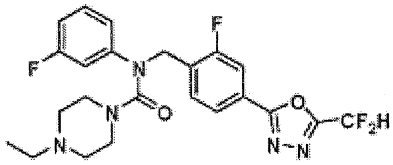
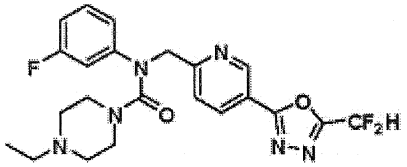
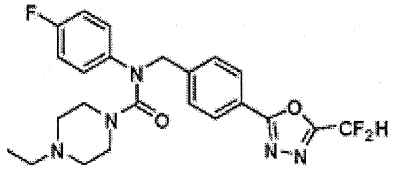
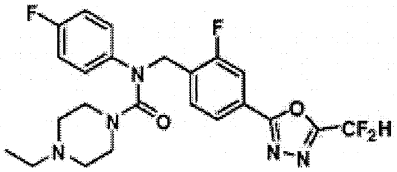
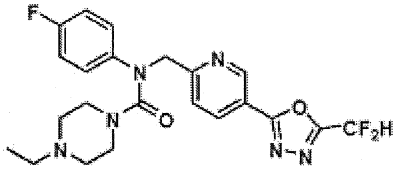
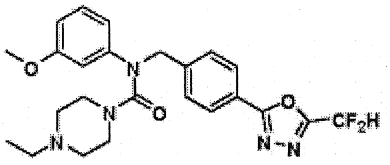
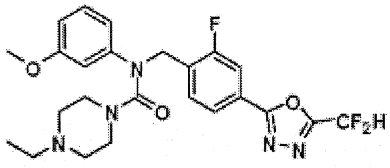
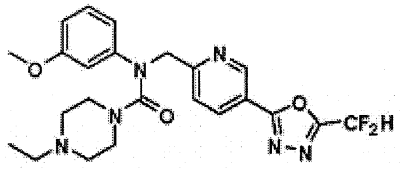
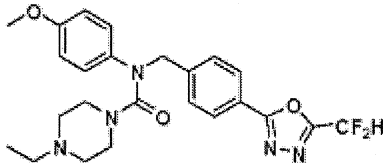
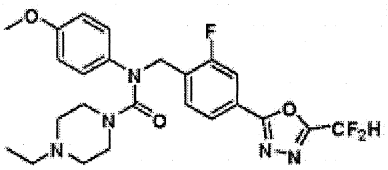
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
271	21708		272	21709	
273	21710		274	21724	
275	21735		276	21736	
277	21759		278	21760	
279	21765		280	21766	
281	21767		282	21797	

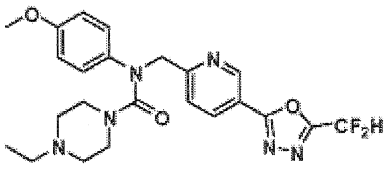
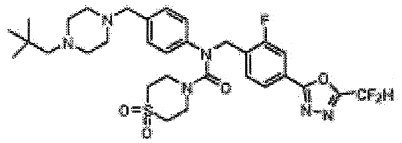
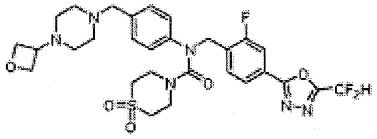
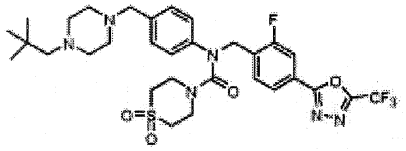
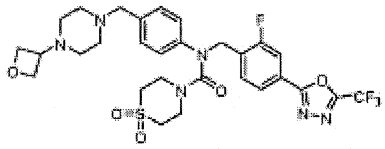
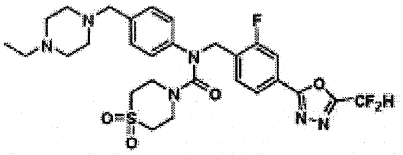
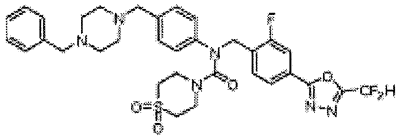
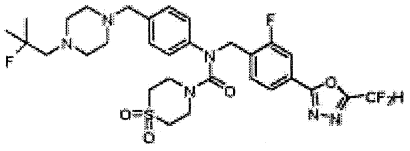
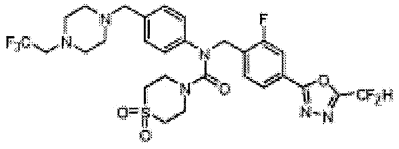
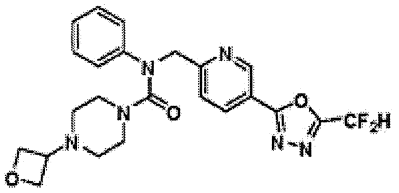
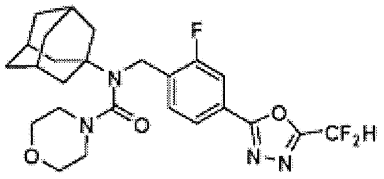
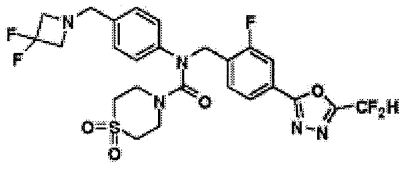
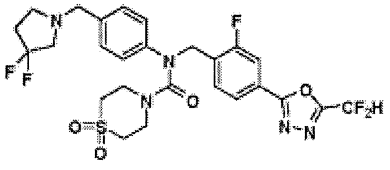
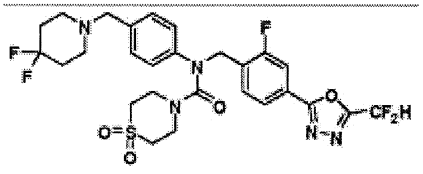
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
283	21798		284	21799	
285	21806		286	21807	
287	21808		288	21809	
289	21810		290	21811	
291	21812		292	21813	
293	21823		294	21824	
295	21829		296	21830	

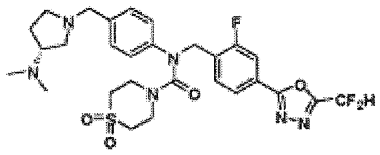
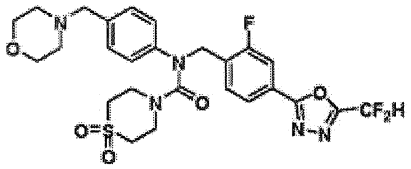
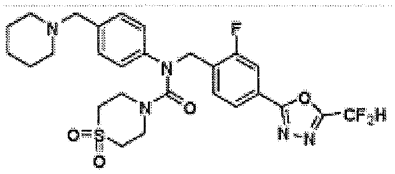
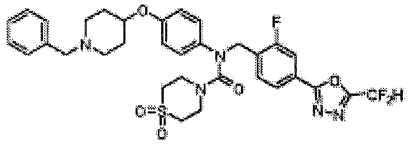
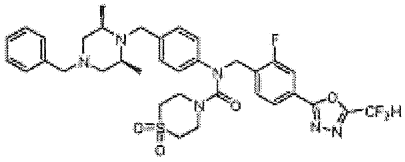
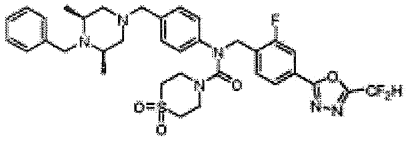
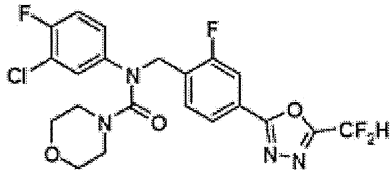
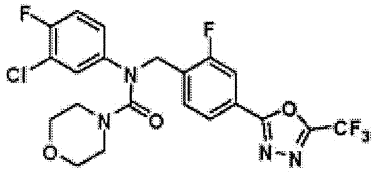
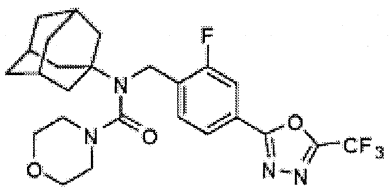
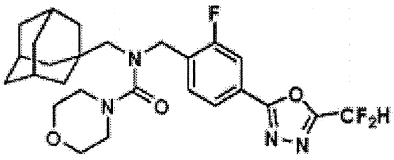
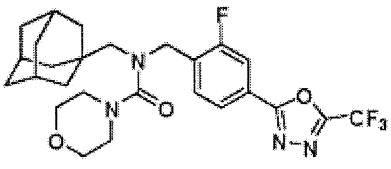
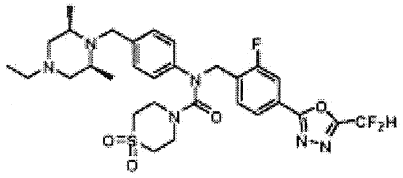
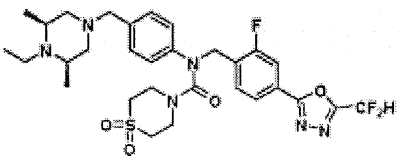
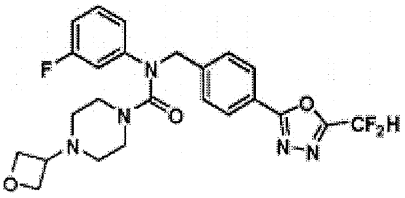
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
297	21831		298	21839	
299	21840		300	21841	
301	21842		302	21843	
303	21844		304	21845	
305	21846		306	21847	
307	21848		308	21849	
309	21850		310	21851	

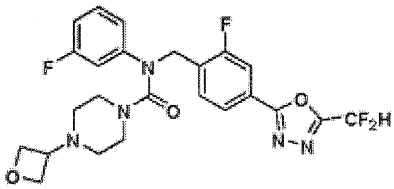
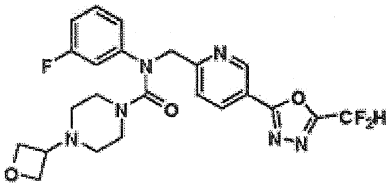
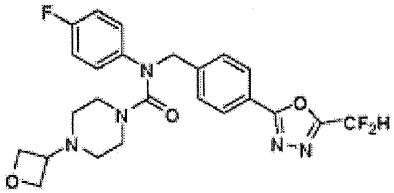
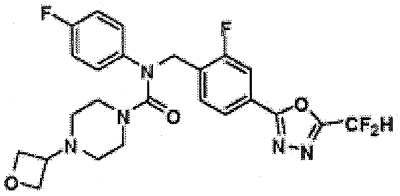
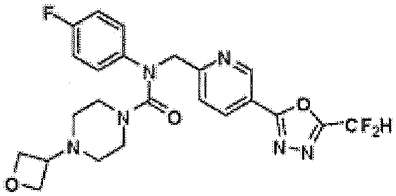
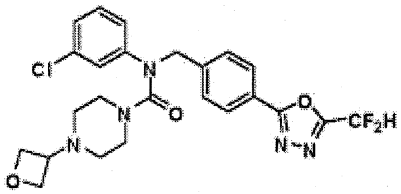
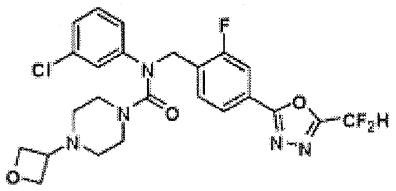
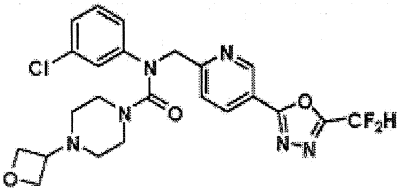
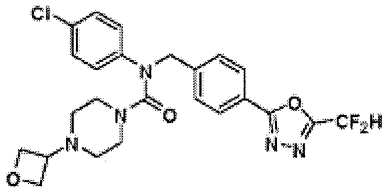
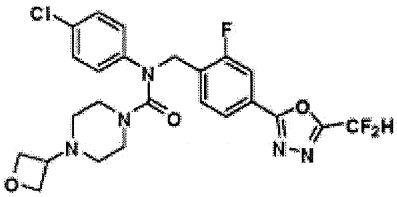
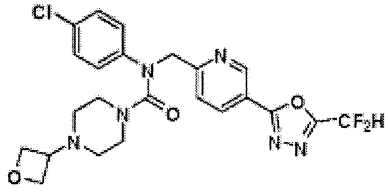
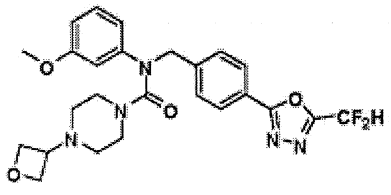
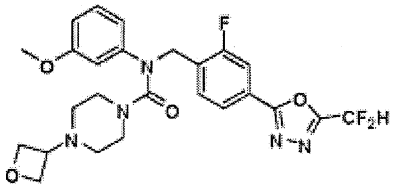
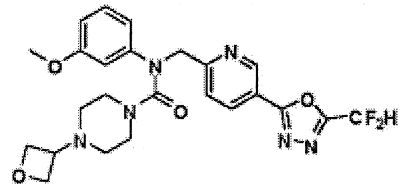
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
311	21852		312	21853	
313	21854		314	21855	
315	21856		316	21857	
317	21858		318	21859	
319	21860		320	21861	
321	21862		322	21863	
323	21864		324	21865	

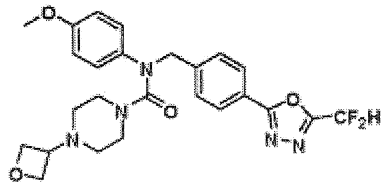
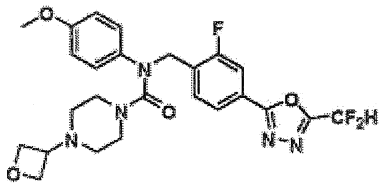
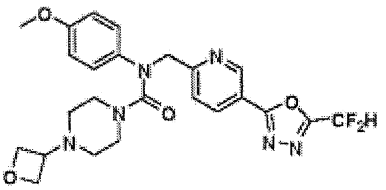
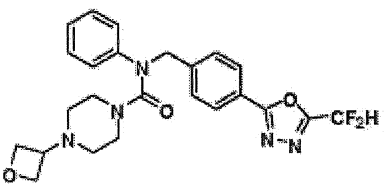
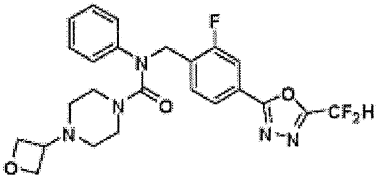
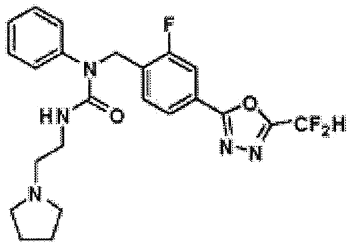
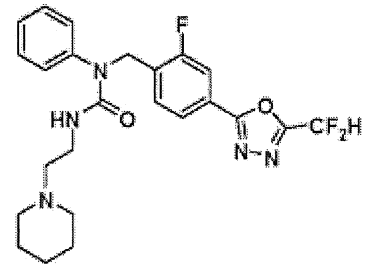
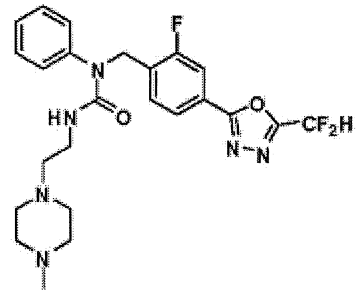
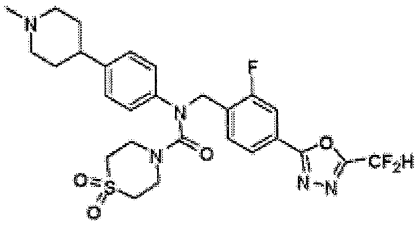
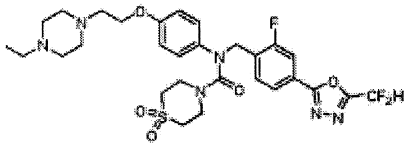
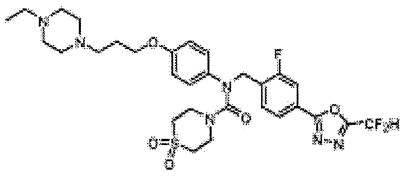
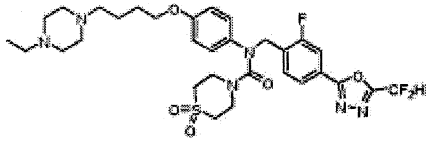
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
325	21866		326	21867	
327	21868		328	21869	
329	21870		330	21871	
331	21872		332	21873	
333	21874		334	21875	
335	21876		336	21877	
337	21878		338	21879	

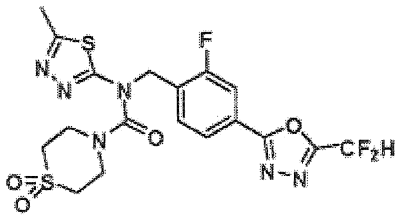
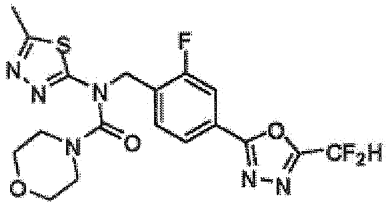
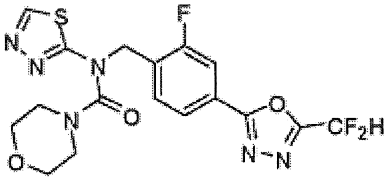
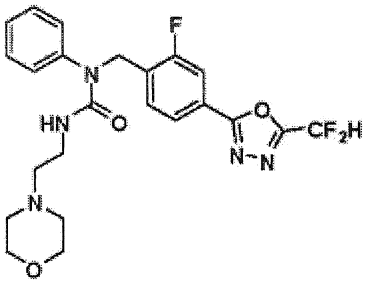
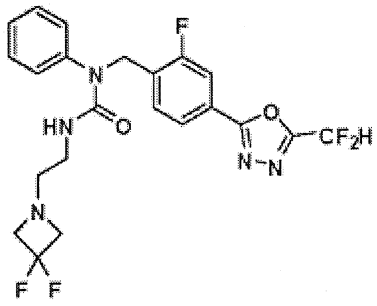
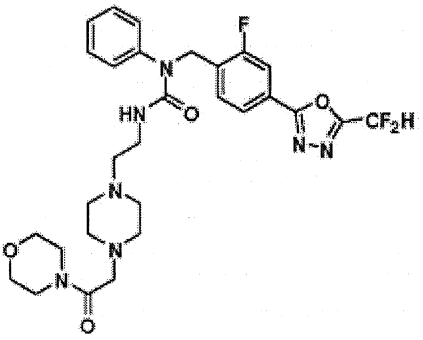
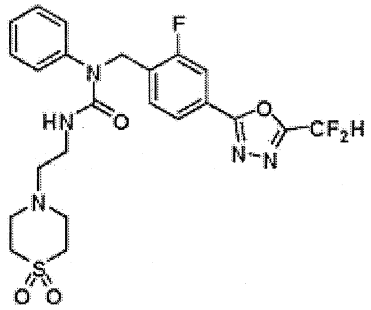
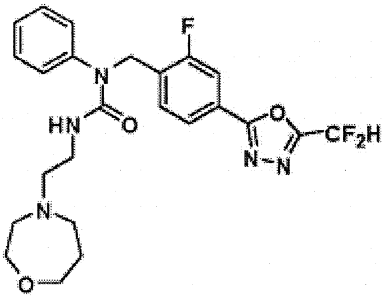
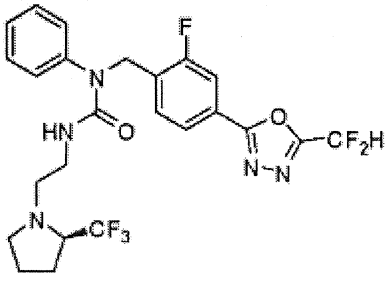
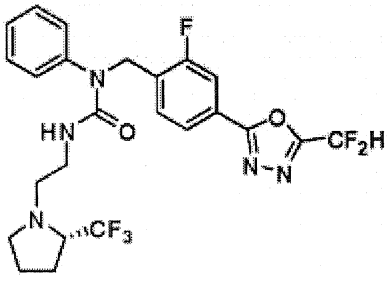
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
339	21880		340	21881	
341	21882		342	21883	
343	21884		344	21885	
345	21886		346	21887	
347	21888		348	21889	
349	21890		350	21891	
351	21892		352	21893	

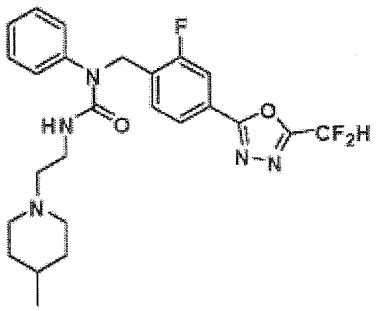
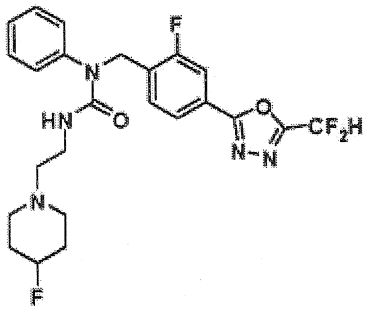
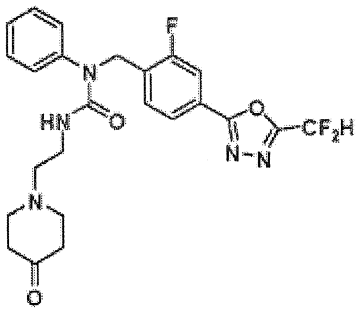
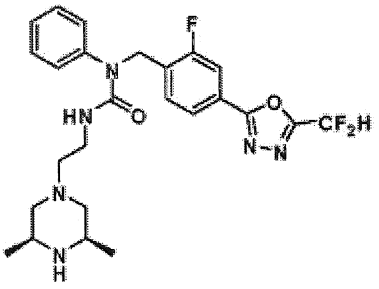
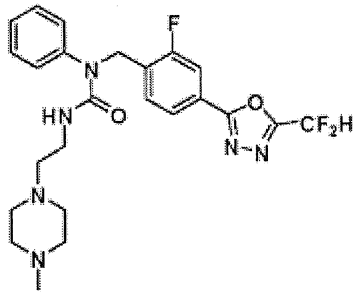
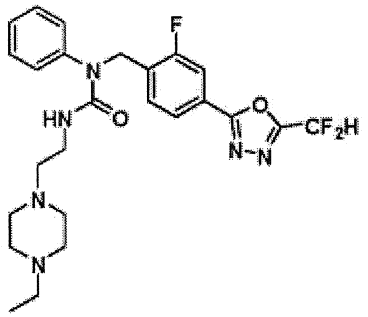
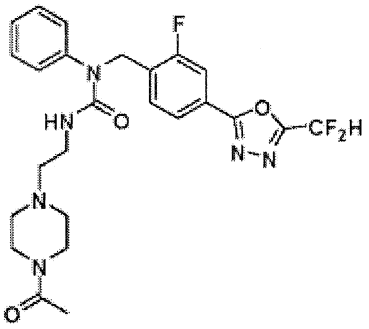
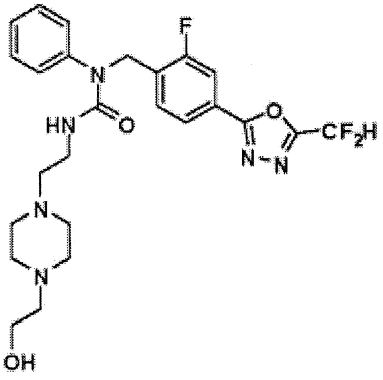
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
353	21894		354	21895	
355	21896		356	21897	
357	21898		358	21899	
359	21900		360	21901	
361	21902		362	21905	
363	21910		364	21914	
365	21915		366	21916	

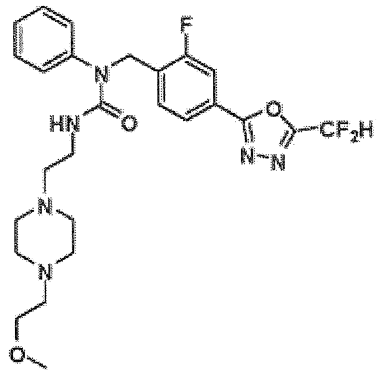
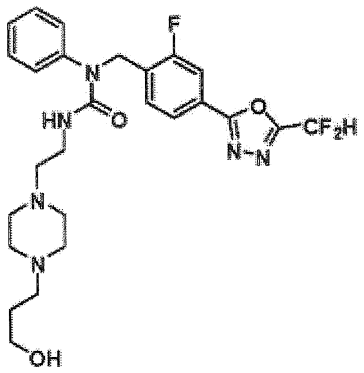
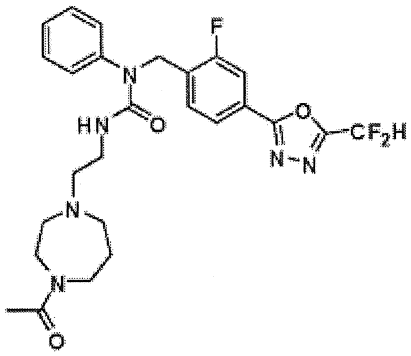
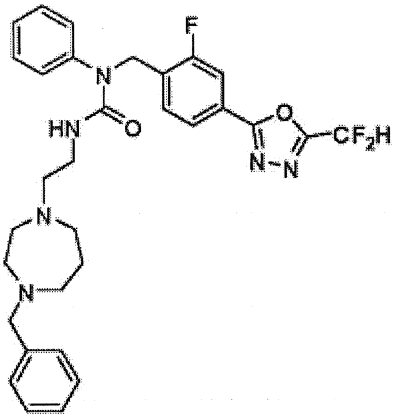
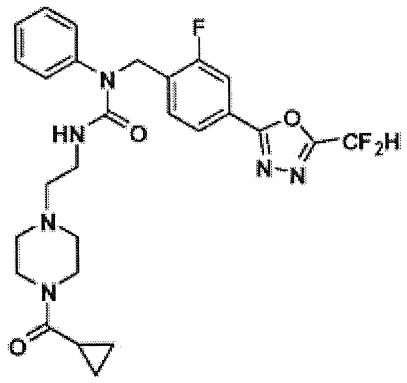
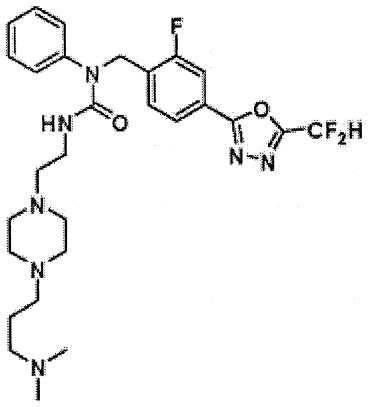
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
367	21917		368	21918	
369	21919		370	21924	
371	21925		372	21926	
373	21929		374	21930	
375	21931		376	21932	
377	21933		378	21934	
379	21935		380	21936	

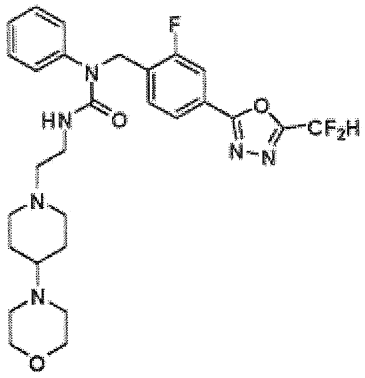
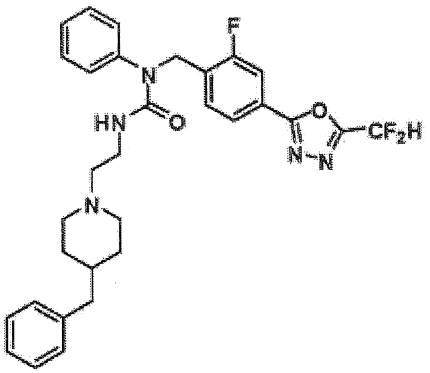
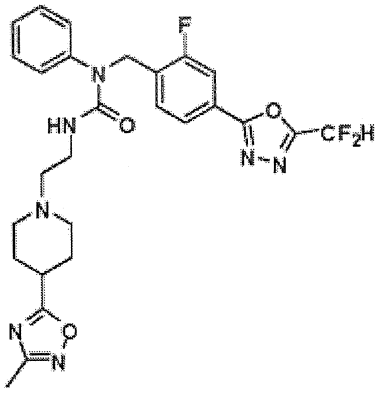
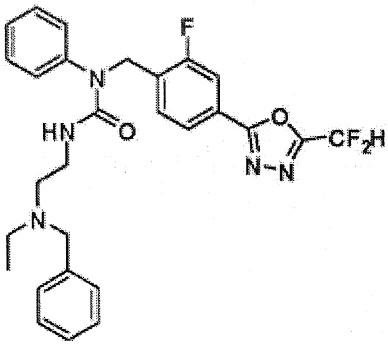
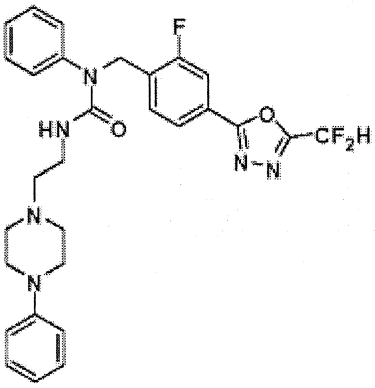
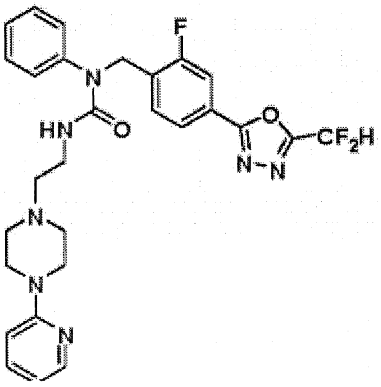
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
381	21937		382	21938	
383	21939		384	21940	
385	21941		386	21942	
387	21943		388	21944	
389	21945		390	21946	
391	21947		392	21948	
393	21949		394	21950	

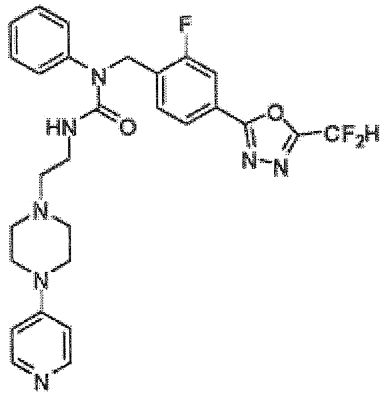
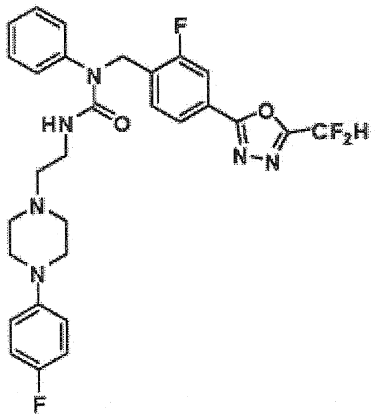
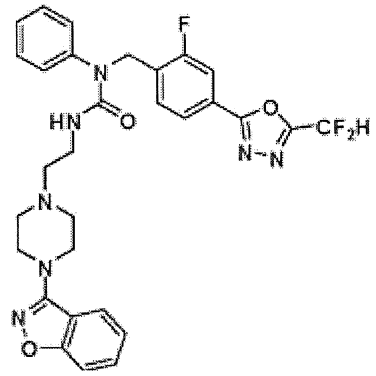
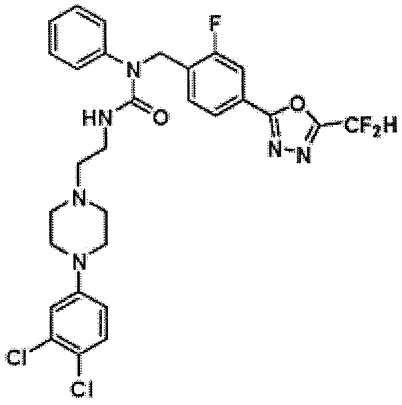
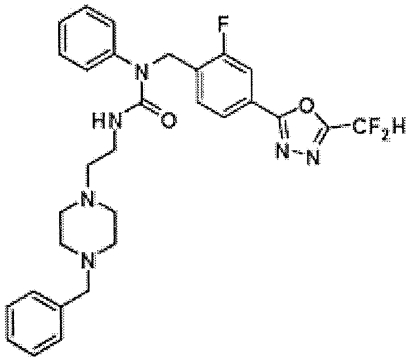
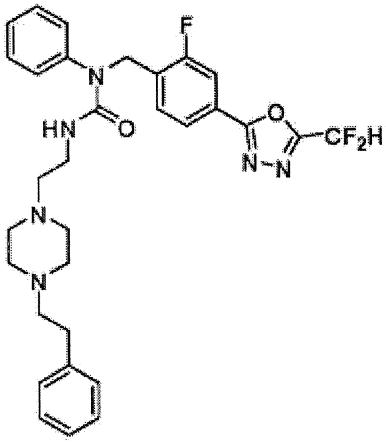
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
395	21951		396	21952	
397	21953		398	21954	
399	21955		400	21956	
401	21957		402	21958	
403	21970		404	21971	
405	21972		406	21973	

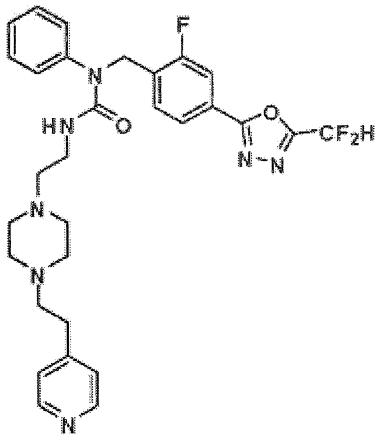
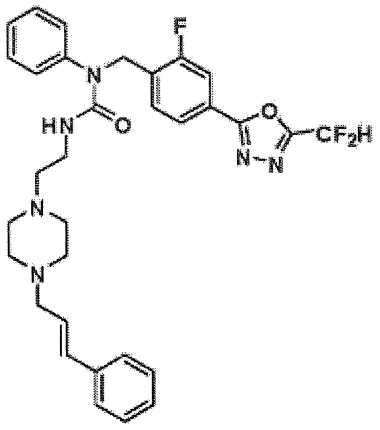
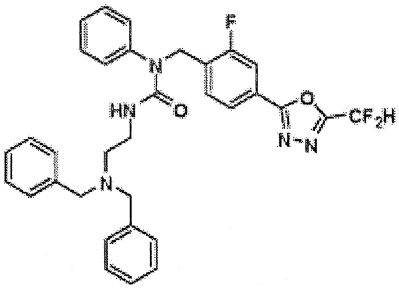
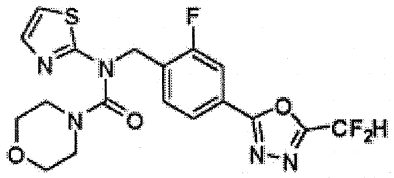
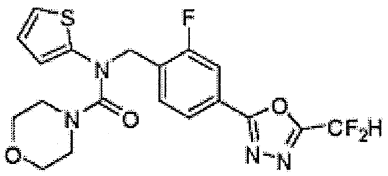
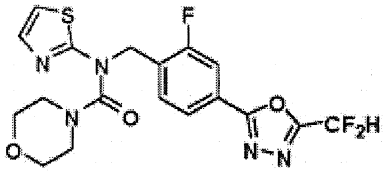
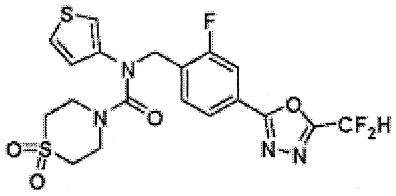
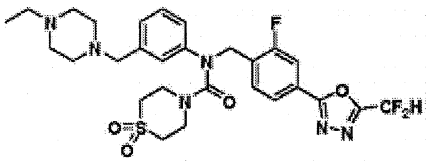
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
407	21979		408	21980	
409	21981		410	21982	
411	21983		412	21984	
413	21985		414	21986	
415	21987		416	21988	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
417	21989		418	21990	
419	21991		420	21992	
421	21993		422	21994	
423	21995		424	21996	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
425	21997		426	21998	
427	21999		428	22000	
429	22001		430	22002	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
431	22003		432	22004	
433	22005		434	22006	
435	22007		436	22008	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
437	22009		438	22010	
439	22011		440	22012	
441	22013		442	22014	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
443	22015		444	22016	
445	22017		446	22018	
447	22019		448	22020	
449	22021		450	22024	

Tốt hơn là, hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 21325, 21337, 21360, 21370, 21373, 21378, 21383, 21386, 21423, 21432, 21448, 21455, 21465, 21467, 21469, 21470, 21471, 21472, 21473, 21478, 21480, 21482, 21484, 21490, 21492, 21495, 21496, 21497, 21498, 21499, 21500, 21501, 21514, 21516, 21518, 21522, 21527, 21529, 21531, 21532, 21535, 21536, 21540, 21544, 21546, 21565, 21566, 21578, 21583, 21584, 21585, 21586, 21587, 21591, 21593, 21597, 21598,

21599, 21600, 21602, 21619, 21620, 21622, 21623, 21624, 21625, 21626, 21629, 21630, 21632, 21643, 21646, 21652, 21653, 21654, 21655, 21656, 21657, 21665, 21667, 21679, 20707, 21709, 21710, 21724, 21735, 21736, 21759, 21760, 21806, 21807, 21808, 21810, 21824, 21829, 21830, 21831, 21839, 21841, 21843, 21845, 21847, 21851, 21855, 21858, 21877, 21878, 21879, 21881, 21882, 21883, 21884, 21885, 21886, 21887, 21888, 21894, 21905, 21943, 21944, 21985 và 21986. Tốt nhất là, hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 21337, 21370, 21373, 21378, 21423, 21465, 21484, 21496, 21498, 21499, 21500, 21501, 21518, 21522, 21527, 21531, 21536, 21540, 21546, 21565, 21566, 21583, 21584, 21585, 21586, 21587, 21591, 21593, 21599, 21600, 21602, 21619, 21620, 21624, 21625, 21626, 21629, 21630, 21643, 21654, 21655, 21665, 21709, 21710, 21724, 21735, 21759, 21808, 21810, 21841, 21843, 21851, 21879, 21885 và 21888.

Mô tả chi tiết sáng chế

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 21378 như được làm rõ ở đây.

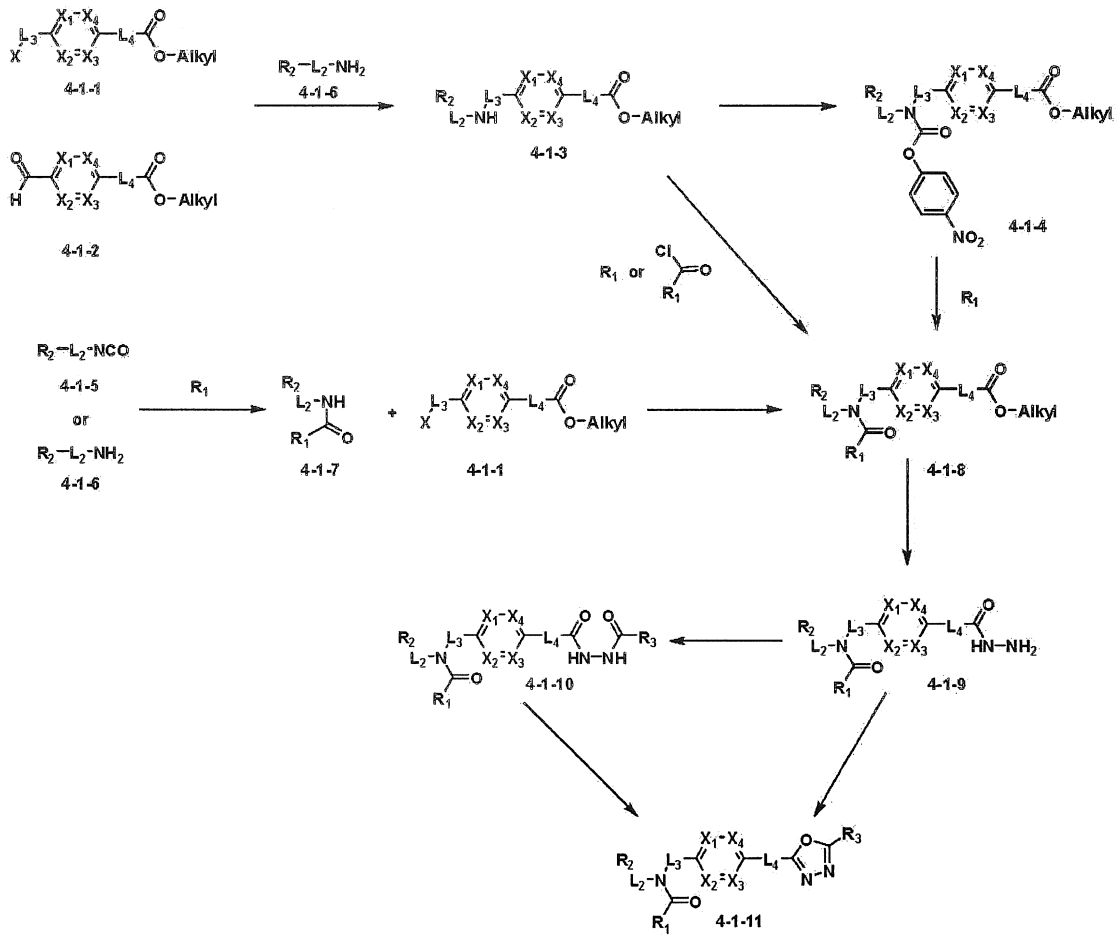
Hợp chất có công thức I có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, và vì vậy có thể tồn tại ở dạng raxemat, hỗn hợp triệt quang (raxemic), đồng phân đối hình duy nhất, hỗn hợp đồng phân phi đối hình, và đồng phân phi đối hình duy nhất. Hợp chất của công thức I có thể được tách thành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

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol có công thức I, chất 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 có công thức I, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng được trình bày theo các sơ đồ phản ứng 1-19 dưới đây, và cũng bao gồm những cải biến có thể được thực hiện bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

[Sơ đồ phản ứng 1]

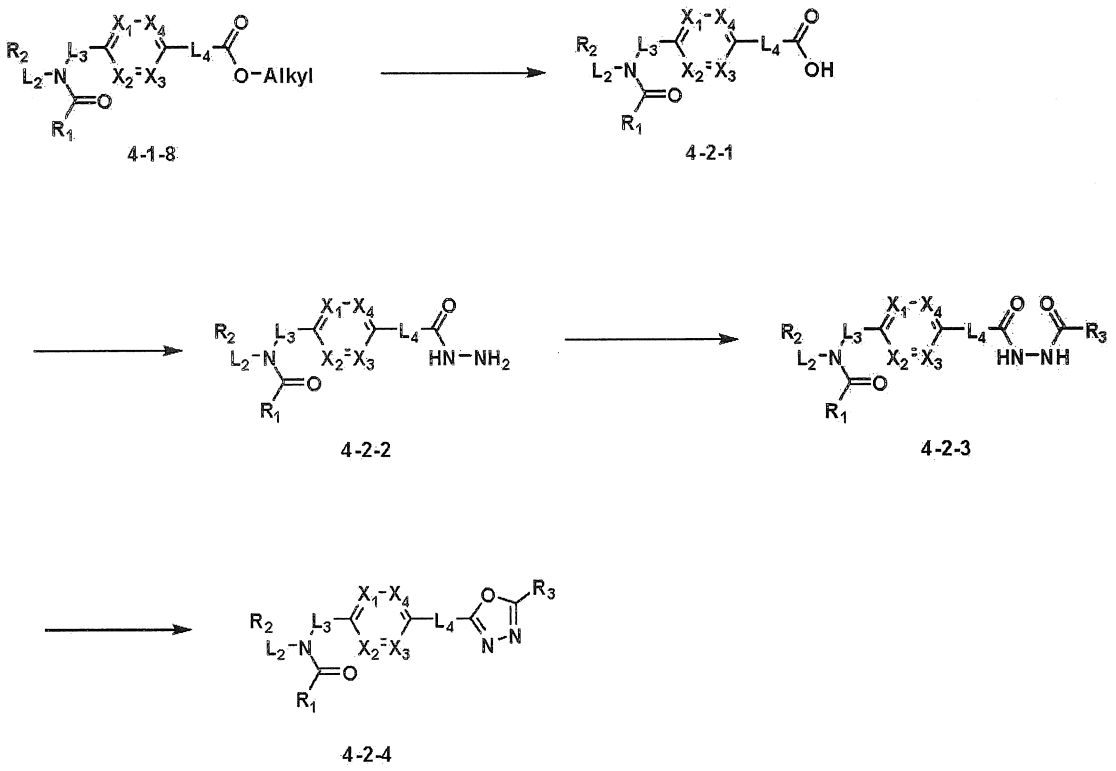


Sơ đồ phản ứng 1 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc ure. Như được minh họa ở đây, hợp chất của công thức 4-1-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin, hoặc hợp chất của công thức 4-1-2 được đưa vào phản ứng amin hóa khử với hợp chất amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-1-3. Hợp chất của công thức 4-1-3 được phản ứng với axyl clorua hoặc hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-1-8 có cấu trúc ure. Ngoài ra, hợp chất của công thức 4-1-8 được tạo ra nhờ phản ứng của hợp chất của công thức 4-1-3 với p-nitrophenyl cloroformat để thu được hợp chất của công thức 4-1-4, rồi sau đó phản ứng với hợp chất amin. Ngoài ra, hợp chất của công thức 4-1-8, có cấu trúc ure, cũng được tạo ra nhờ phản ứng của hợp chất của công thức 4-1-5 hoặc công thức 4-1-6 với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-1-7, rồi sau đó phản ứng thế với hợp chất của công thức 4-1-1. Moeity este của hợp chất của công thức 4-1-8 được thế bởi hydrazin, rồi tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-1-11. Trong khi đó, hợp chất của công thức 4-1-10, vốn không có vòng oxadiazol, được

phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-1-11.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 1 trên đây bao gồm: 21249, 21285, 21318, 21319, 21325, 21327, 21329, 21333, 21336, 21337, 21340, 21341, 21342, 21343, 21344, 21345, 21346, 21347, 21348, 21349, 21350, 21351, 21352, 21353, 21354, 21355, 21357, 21358, 21359, 21360, 21361, 21368, 21369, 21370, 21371, 21372, 21373, 21374, 21375, 21376, 21377, 21378, 21379, 21380, 21381, 21382, 21383, 21389, 21390, 21391, 21392, 21393, 21394, 21395, 21397, 21398, 21399, 21400, 21401, 21402, 21403, 21405, 21406, 21407, 21408, 21409, 21410, 21411, 21412, 21413, 21414, 21415, 21416, 21422, 21423, 21424, 21425, 21426, 21427, 21428, 21429, 21433, 21434, 21440, 21441, 21442, 21445, 21446, 21447, 21448, 21449, 21450, 21451, 21452, 21453, 21454, 21455, 21456, 21457, 21458, 21459, 21460, 21461, 21462, 21463, 21464, 21465, 21466, 21467, 21468, 21469, 21470, 21471, 21472, 21473, 21474, 21475, 21476, 21477, 21478, 21479, 21480, 21481, 21482, 21483, 21484, 21511, 21512, 21513, 21514, 21522, 21527, 21528, 21529, 21530, 21531, 21532, 21543, 21544, 21545, 21546, 21552, 21553, 21554, 21555, 21556, 21557, 21564, 21565, 21566, 21583, 21584, 21586, 21587, 21591, 21592, 21593, 21594, 21597, 21598, 21599, 21600, 21601, 21602, 21619, 21620, 21622, 21623, 21624, 21625, 21626, 21629, 21630, 21631, 21632, 21633, 21634, 21643, 21644, 21645, 21646, 21650, 21651, 21652, 21653, 21654, 21655, 21656, 21657, 21658, 21659, 21660, 21664, 21665, 21666, 21667, 21668, 21669, 21679, 21707, 21708, 21709, 21710, 21724, 21735, 21736, 21759, 21760, 21766, 21767, 21797, 21798, 21799, 21806, 21807, 21808, 21809, 21810, 21811, 21812, 21813, 21829, 21830, 21831, 21839, 21840, 21841, 21842, 21843, 21844, 21845, 21846, 21847, 21848, 21849, 21850, 21851, 21852, 21853, 21854, 21855, 21856, 21857, 21858, 21859, 21860, 21861, 21862, 21863, 21864, 21865, 21866, 21867, 21868, 21869, 21870, 21871, 21872, 21873, 21874, 21875, 21876, 21877, 21878, 21879, 21880, 21881, 21882, 21883, 21884, 21885, 21886, 21887, 21888, 21889, 21890, 21891, 21892, 21893, 21894, 21910, 21929, 21930, 21931, 21932 và 21933.

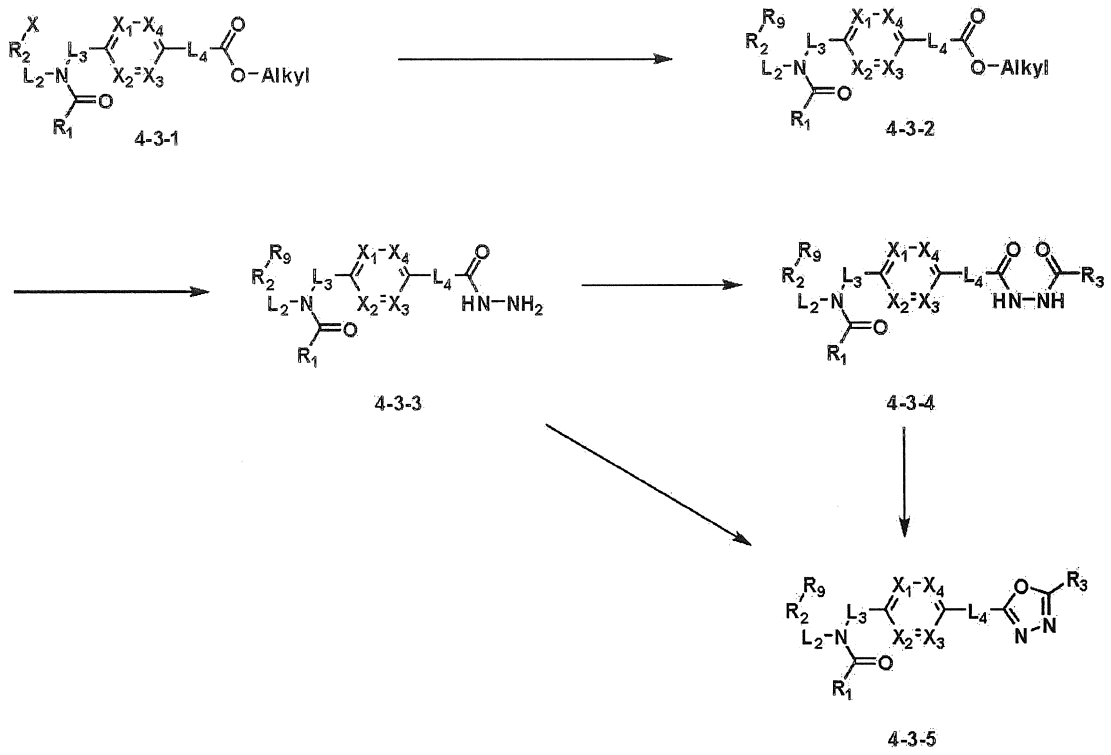
[Sơ đồ phản ứng 2]



Sơ đồ phản ứng 2 trên đây minh họa phương pháp khác để sản xuất hợp chất có cấu trúc ure. Như được minh họa ở đây, hợp chất của công thức 4-1-8, được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1, được thủy phân bằng liti hydroxit để thu được hợp chất của công thức 4-2-1, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng gắn amit với hydrazin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-2-2. Hợp chất của công thức 4-2-2 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 4-2-3, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-2-4.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 2 trên đây bao gồm: 21431 và 21432.

[Sơ đồ phản ứng 3]

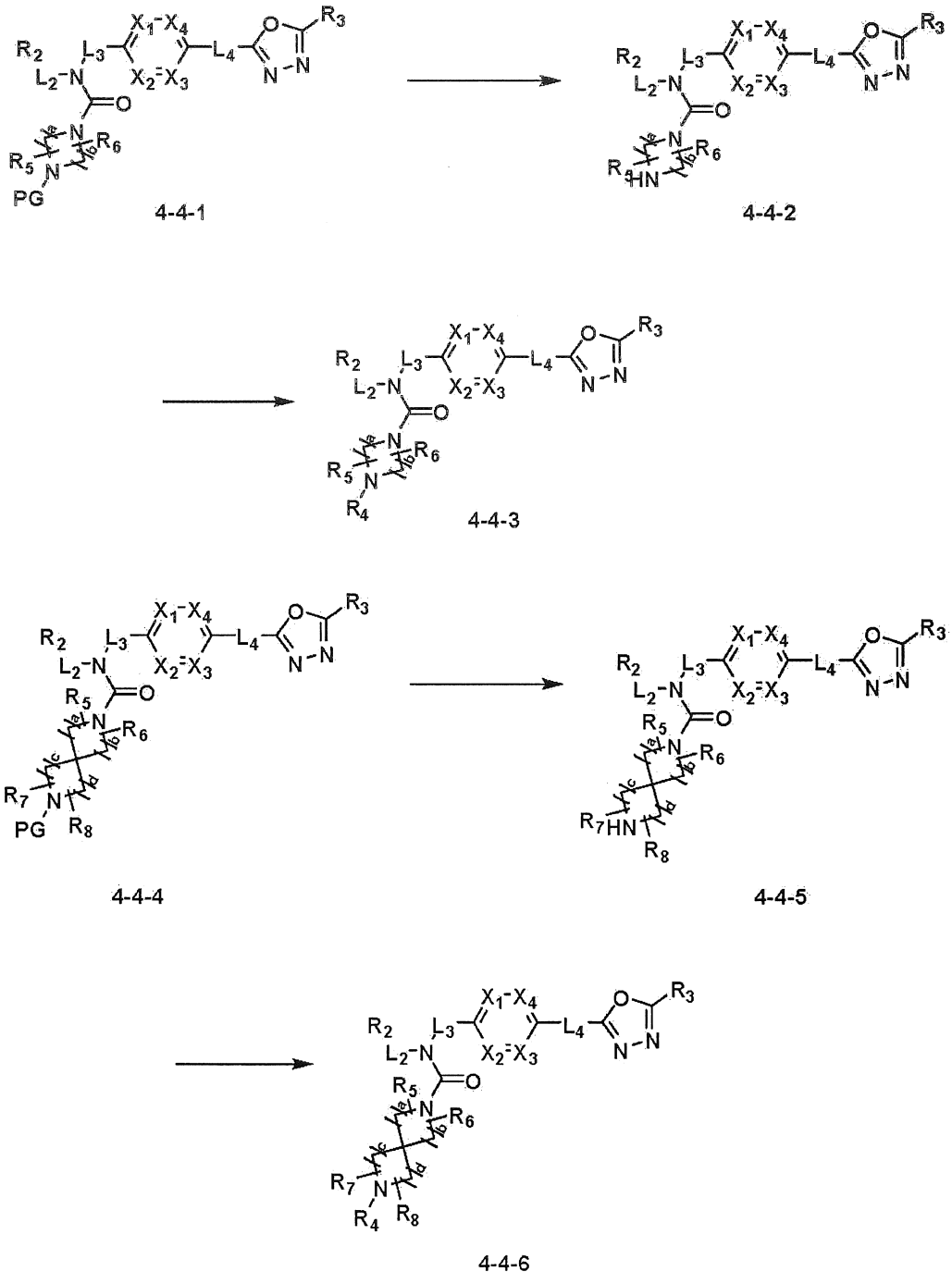


Sơ đồ phản ứng 3 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc biaryl. Như được minh họa ở đây, hợp chất của công thức 4-3-1 được đưa vào phản ứng Suzuki với axit boronic hoặc este boronic hoặc phản ứng Buckwald với hợp chất amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-3-2. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-3-2 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức

4-3-3, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-3-5. Ngoài ra, hợp chất của công thức 4-3-4, vốn không có vòng oxadiazol, được phản ứng với 1-methoxy-N-tietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-3-5.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 3 trên đây bao gồm: 21435, 21436, 21437, 21438, 21439, 21485, 21486, 21487, 21488, 21489, 21490, 21491, 21492, 21493, 21494, 21502, 21517, 21518, 21519, 21520, 21521, 21533, 21534, 21535, 21536, 21537, 21540, 21541, 21542, 21621, 21627, 21628, 21823 và 21824.

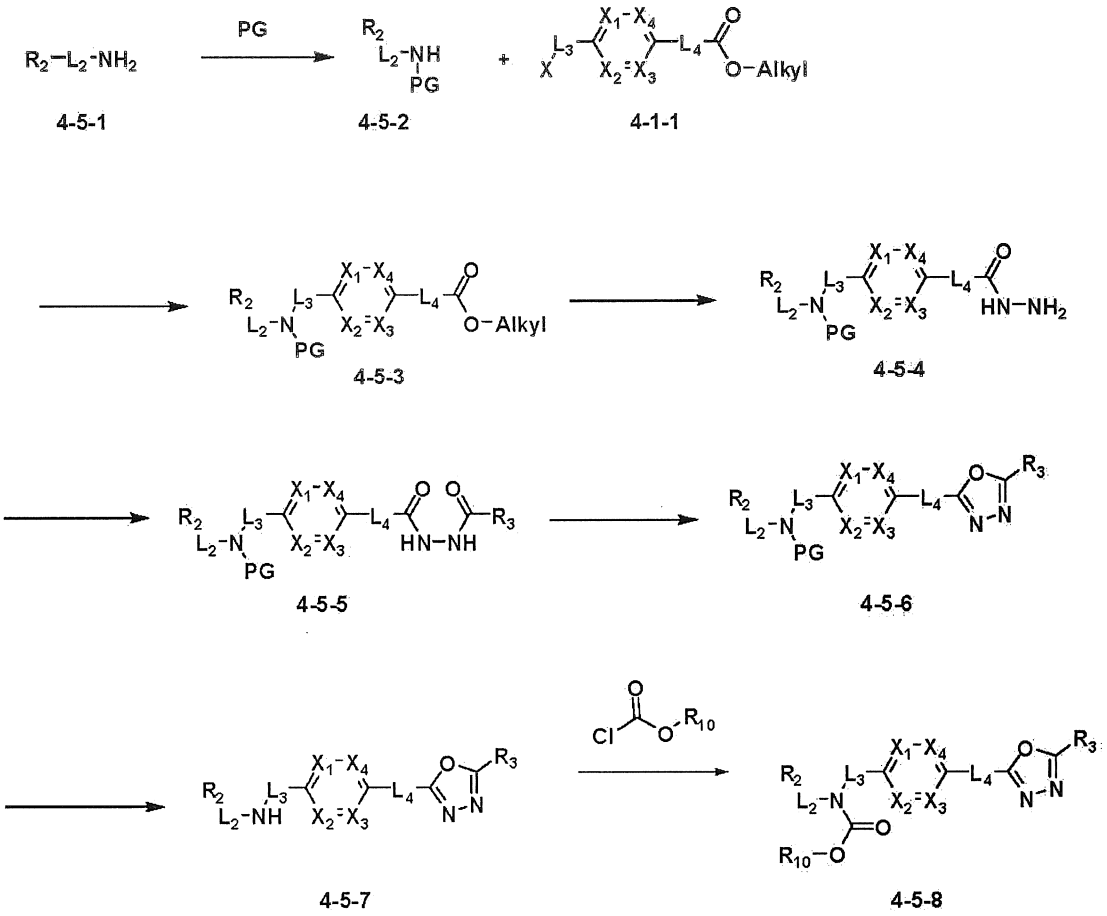
[Sơ đồ phản ứng 4]



Sơ đồ phản ứng 4 trên đây minh họa phương pháp đưa nhóm thế vào amin thứ hai. Như được minh họa ở đây, hợp chất của công thức 4-4-1 và công thức 4-4-4 are deprotected để thu được hợp chất của công thức 4-4-2 và công thức 4-4-5, respectively. The hợp chất của công thức 4-4-2 và công thức 4-4-5 được phản ứng với axyl clorua hoặc sunfonyl clorua để đưa nhóm thế vào hoặc được đưa vào phản ứng amin hóa khử và phản ứng thế, qua đó tạo ra các hợp chất tương ứng của công thức 4-4-3 và công thức 4-4-6.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 4 trên đây bao gồm: 21362, 21363, 21364, 21365, 21366, 21367, 21384, 21385, 21386, 21387, 21388, 21394, 21404, 21417, 21418, 21419, 21420, 21421, 21495, 21496, 21497, 21498, 21499, 21500 và 21501.

[Sơ đồ phản ứng 5]

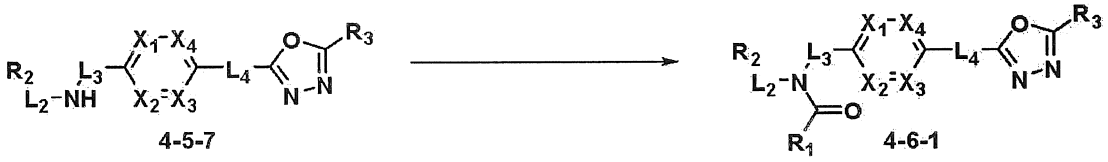


Sơ đồ phản ứng 5 trên đây minh họa phương pháp tổng hợp hợp chất có cấu trúc cacbamat. Như được minh họa ở đây, nhóm bảo vệ được đưa vào amin của công thức 4-5-1 để thu được hợp chất của công thức 4-5-2, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 4-1-1 để thu được hợp chất của công thức 4-5-3. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-5-3 được phản ứng với hydrazin, rồi tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-5-5. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-5-5 được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess) để thu được hợp chất của công thức 4-5-6, hợp chất này

tiếp đó được khử nhóm bảo vệ, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-5-7. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-5-7 được phản ứng với hợp chất cloroformat để thu được hợp chất của công thức 4-5-8.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 5 trên đây bao gồm: 21568, 21569 và 21570.

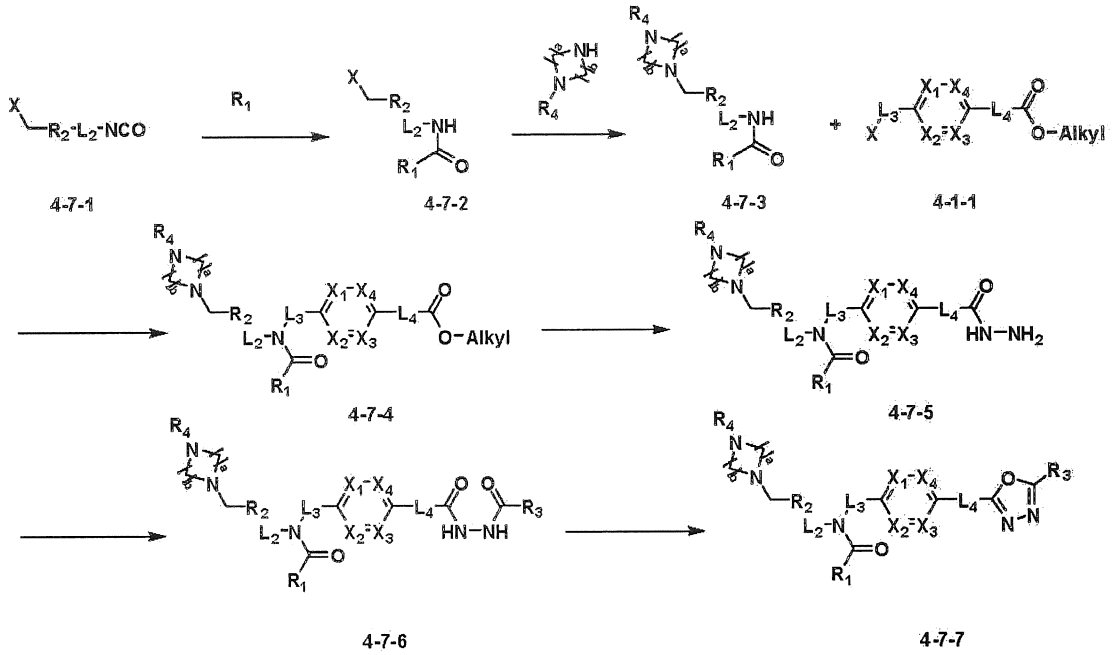
[Sơ đồ phản ứng 6]



Sơ đồ phản ứng 6 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc ure. Như được minh họa ở đây, hợp chất của công thức 4-5-7, được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 5, được phản ứng với amin và triphosgen hoặc được phản ứng với isoxyanat, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-6-1.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 6 trên đây bao gồm: 21576, 21577, 21578 và 21585.

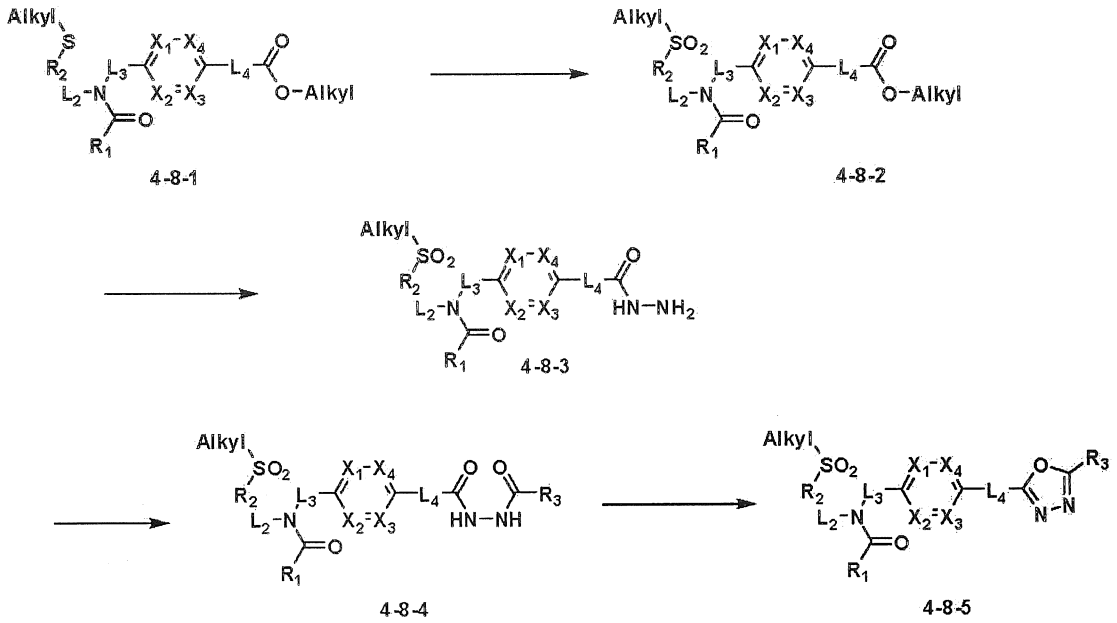
[Sơ đồ phản ứng 7]



Sơ đồ phản ứng 7 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc heteroxycloalkyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 7, hợp chất của công thức 4-7-1 được phản ứng với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-7-2, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-7-3. Tiếp đó, nhóm alkyl được đưa vào hợp chất của công thức 4-7-3 với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-7-4. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-7-4 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-7-5, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 4-7-6. Hợp chất của công thức 4-7-6 được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-7-7.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 7 trên đây bao gồm: 21515 và 21516.

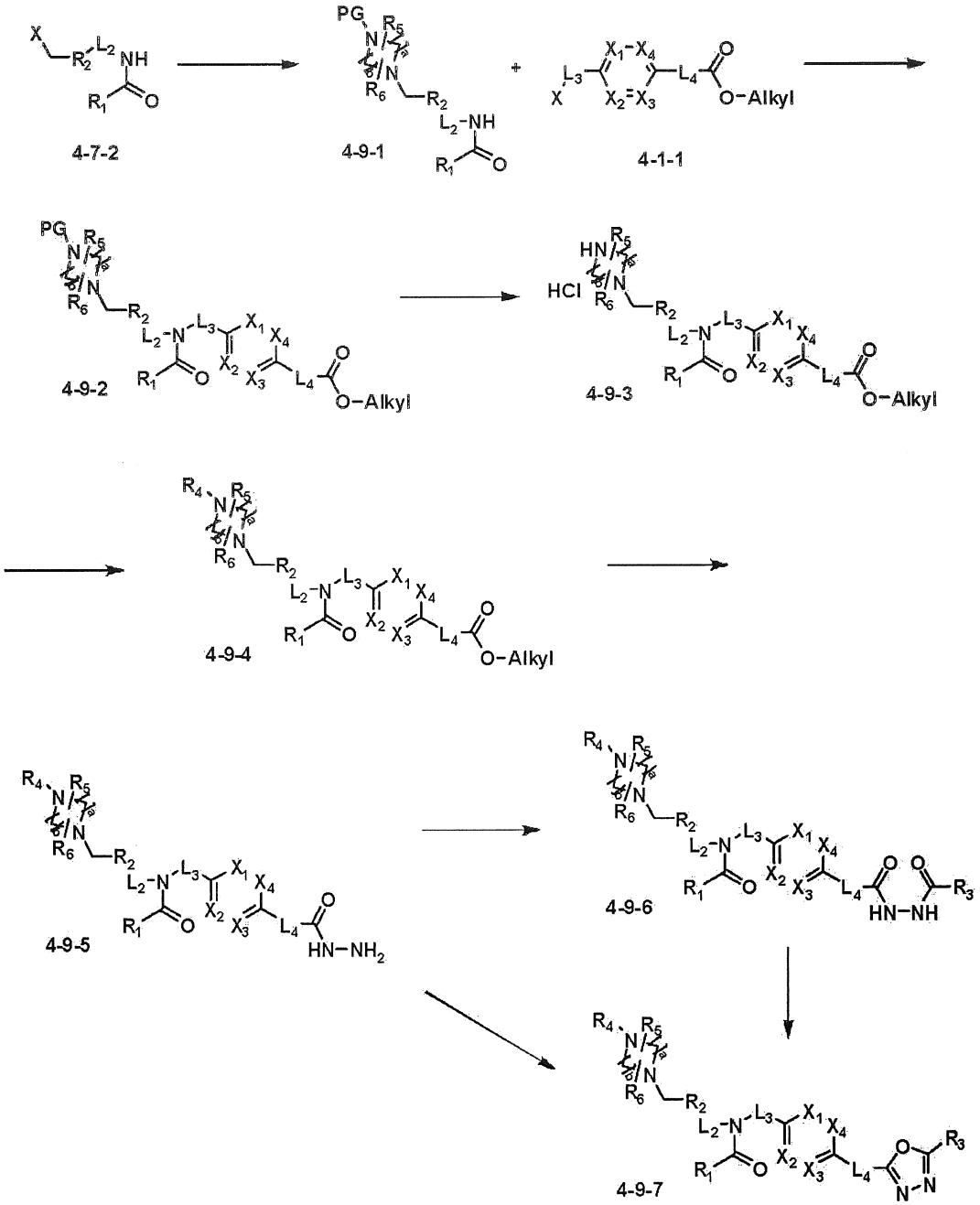
[Sơ đồ phản ứng 8]



Sơ đồ phản ứng 8 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất có nhóm thế alkyl sunfonyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 8, hợp chất của công thức 4-8-1 được đưa vào phản ứng oxy hóa để thu được hợp chất của công thức 4-8-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-8-3. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-8-3 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 4-8-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-8-5.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 8 trên đây bao gồm: 21443 và 21444.

[Sơ đồ phản ứng 9]

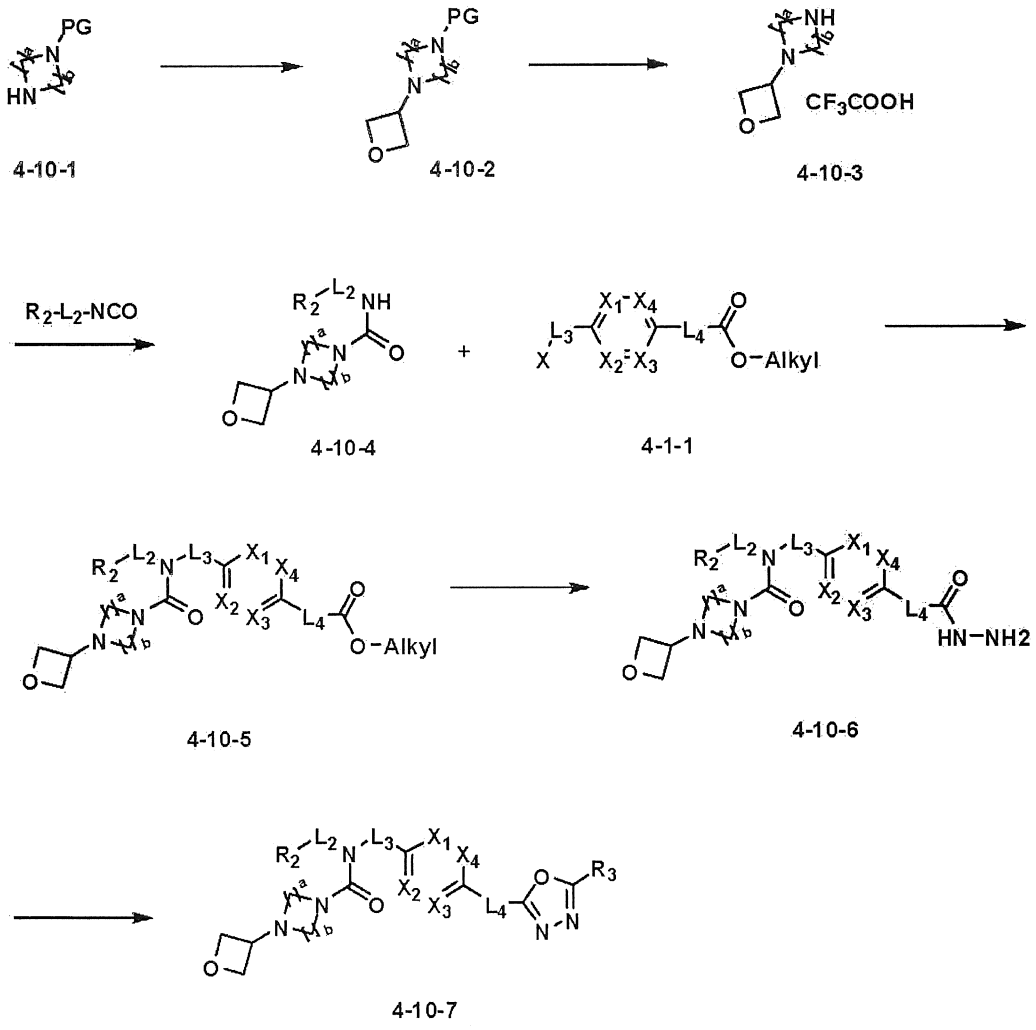


Sơ đồ phản ứng 9 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc heteroxycloalkyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 9, hợp chất của công thức 4-7-2, được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 7, được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-9-1. Tiếp đó, nhóm alkyl được đưa vào hợp chất của công thức 4-9-1 với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-9-2. Hợp chất của công thức 4-9-2 được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit để thu được hợp chất của công thức 4-9-3, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng alkyl hóa hoặc phản ứng amin hóa khử để đưa các nhóm thế khác nhau và, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-9-4.

Hợp chất của công thức 4-9-4 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-9-5, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 4-9-7. Ngoài ra, hợp chất của công thức 4-9-6, vốn không có vòng oxadiazol, được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess) để thu được hợp chất của công thức 4-9-7.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 9 trên đây bao gồm: 21895, 21896, 21897, 21898, 21901, 21902, 21925, 21926, 21934 và 21935.

[Sơ đồ phản ứng 10]

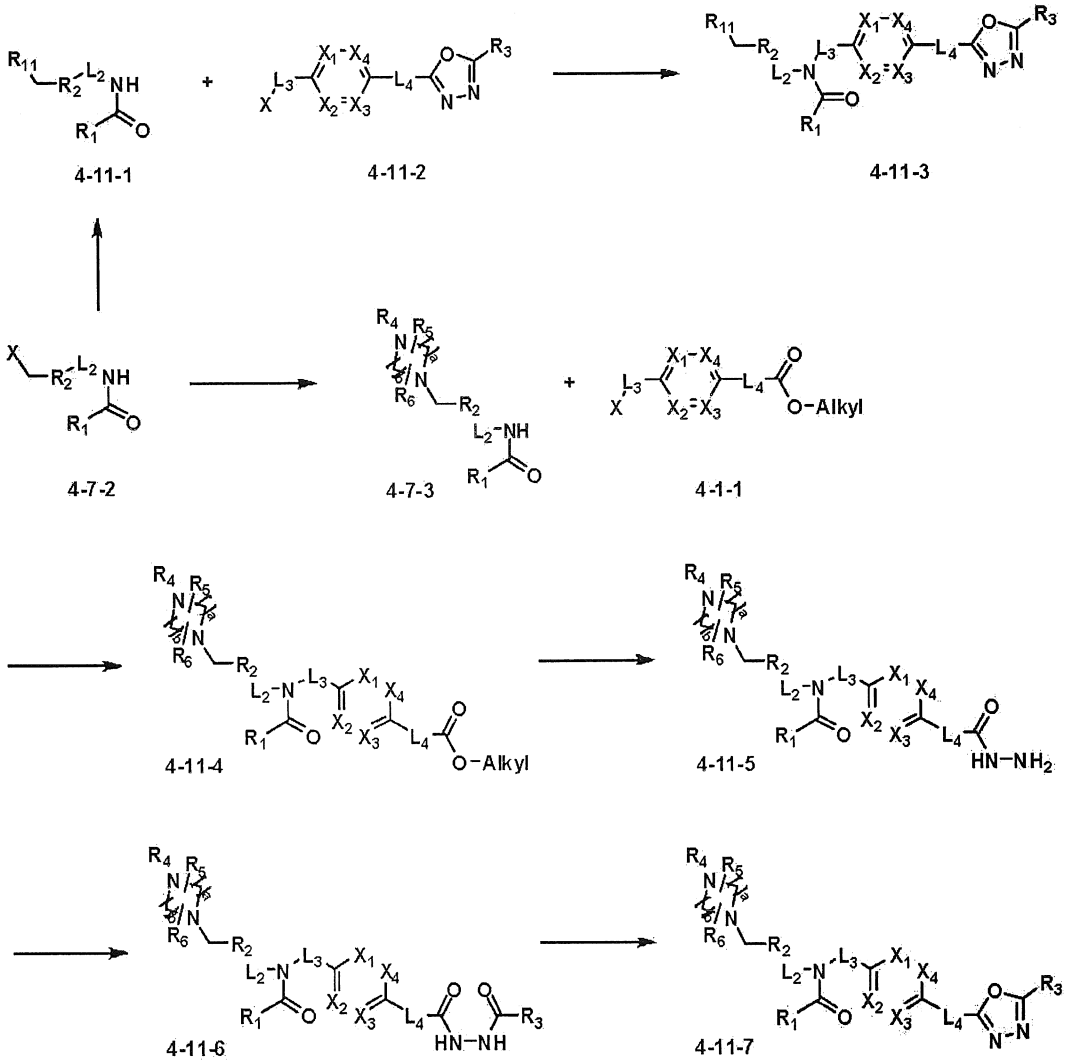


Sơ đồ phản ứng 10 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc oxetan được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 10, hợp chất

của công thức 4-10-1 được phản ứng với hợp chất oxetanon để thu được hợp chất của công thức 4-10-2, hợp chất này tiếp đó được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 4-10-3. Hợp chất của công thức 4-10-3 được phản ứng với isoxyanat (công thức 4-1-5) để thu được hợp chất của công thức 4-10-4 có cấu trúc ure, sau đó hợp chất của công thức 4-10-4 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 4-1-1 để thu được hợp chất của công thức 4-10-5. Hợp chất của công thức 4-10-5 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-10-6, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-10-7.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 10 trên đây là 21905.

[Sơ đồ phản ứng 11]

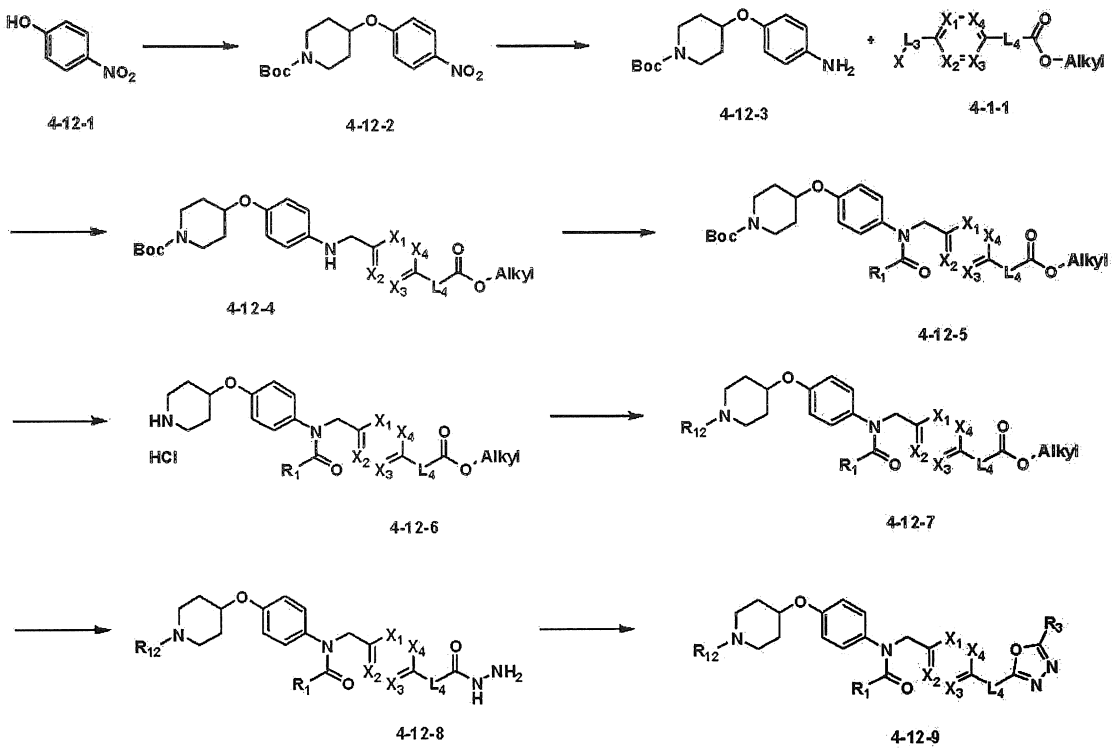


Sơ đồ phản ứng 11 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc heteroxycloalkyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 11, hợp chất của công thức 4-7-2, được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 7, được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-11-1. Hợp chất của công thức 4-11-1 được đưa vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của natri hydrua, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-11-3.

Ngoài ra, hợp chất của công thức 4-7-3, được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 7, được đưa vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-11-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-11-5. Hợp chất của công thức 4-11-5 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 4-11-6. Tiếp đó, hợp chất của 4-11-6 được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-11-7.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 11 trên đây bao gồm: 21899, 21900, 21914, 21915, 21916, 21917, 21918 và 21919.

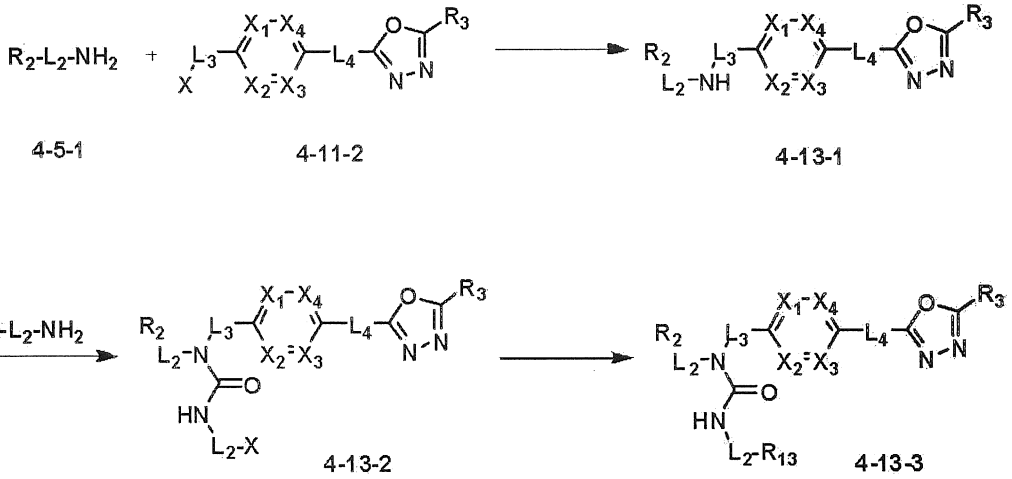
[Sơ đồ phản ứng 12]



Sơ đồ phản ứng 12 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc heteroxycloalkyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 12, hợp chất của công thức 4-12-1 được đưa vào phản ứng Mitsunobu với hợp chất ankoxy để thu được hợp chất của công thức 4-12-2. Hợp chất của công thức 4-12-2 được hydro hóa để thu được hợp chất của công thức 4-12-3, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-12-4. Hợp chất thu được được phản ứng với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-12-5, có cấu trúc ure. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-12-5 được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit để thu được hợp chất của công thức 4-12-6. Hợp chất của công thức 4-12-6 được đưa vào phản ứng alkyl hóa để đưa nhóm thế vào, rồi tiếp đó được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-12-8. Hợp chất của công thức 4-12-8 được phản ứng với anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 4-12-9.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 12 trên đây là 21924.

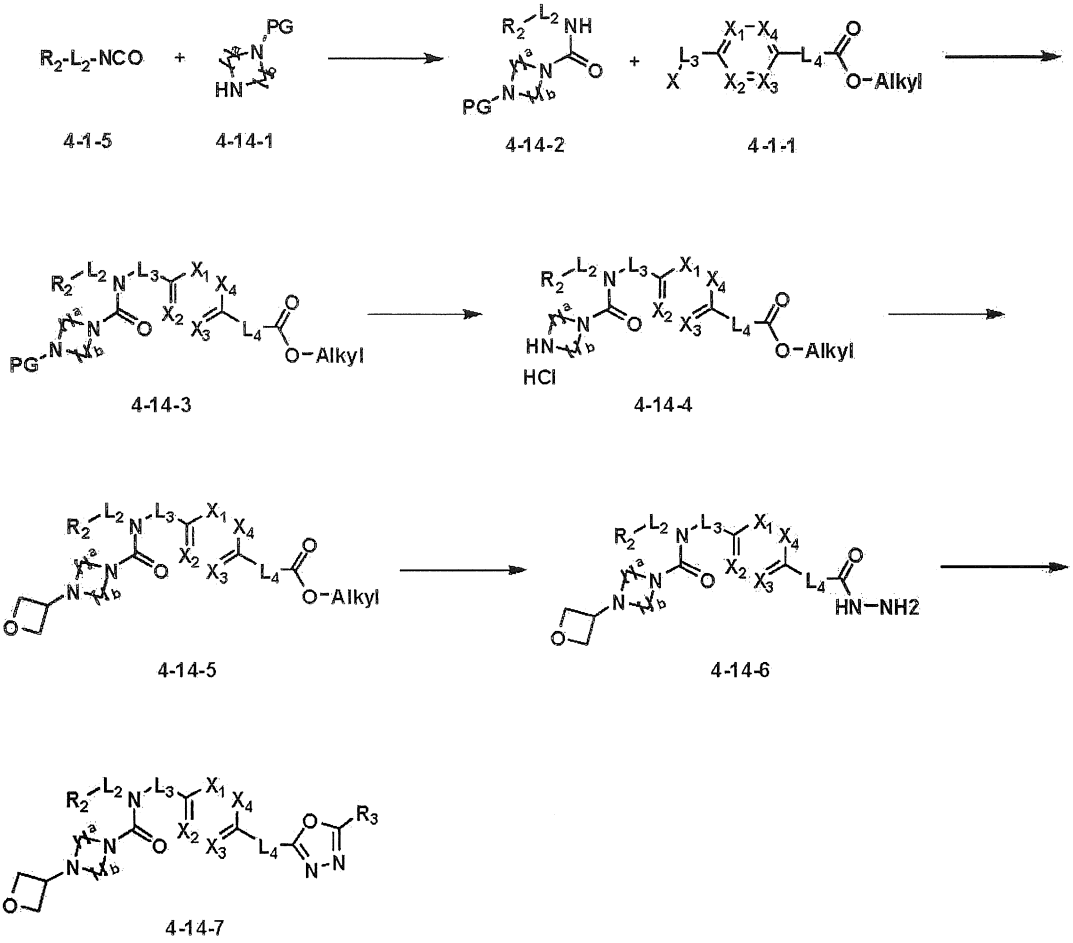
[Sơ đồ phản ứng 13]



Sơ đồ phản ứng 13 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc chuỗi aminoalkyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 13, hợp chất amin (công thức 4-5-1) được đưa vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-13-1. Hợp chất của công thức 4-13-1 được phản ứng với hợp chất amin và triphosgen để thu được hợp chất của công thức 4-13-2, có cấu trúc ure, sau đó hợp chất của công thức 4-13-2 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-13-3.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 13 trên đây bao gồm: 21956, 21957, 21958, 21982, 21983, 21984, 21985, 21986, 21987, 21988, 21989, 21990, 21991, 21992, 21993, 21994, 21995, 21996, 21997, 21998, 21999, 22000, 22001, 22002, 22003, 22004, 22005, 22006, 22007, 22008, 22009, 22010, 22011, 22012, 22013, 22014, 22015, 22016 và 22017.

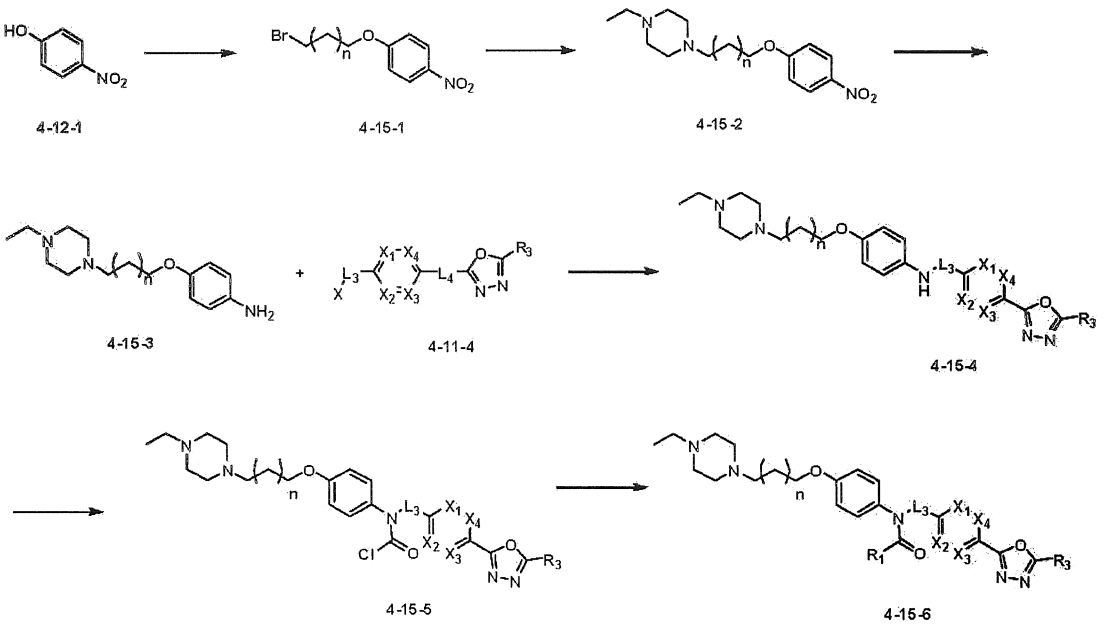
[Sơ đồ phản ứng 14]



Sơ đồ phản ứng 14 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc oxetan được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 14, hợp chất của công thức 4-1-5 được phản ứng với hợp chất của công thức 4-14-1 để thu được hợp chất của công thức 4-14-2 có cấu trúc ure. Hợp chất của công thức 4-14-2 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 4-1-1 để thu được hợp chất của công thức 4-14-3. Hợp chất của công thức 4-14-3 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 4-14-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với oxetanon để thu được hợp chất của công thức 4-14-5. Hợp chất của công thức 4-14-5 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-14-6, tiếp đó phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-14-7.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 14 trên đây bao gồm: 21936, 21937, 21938, 21939, 21940, 21941, 21942, 21943, 21944, 21945, 21946, 21947, 21948, 21949, 21950, 21951, 21952, 21953, 21954 và 21955.

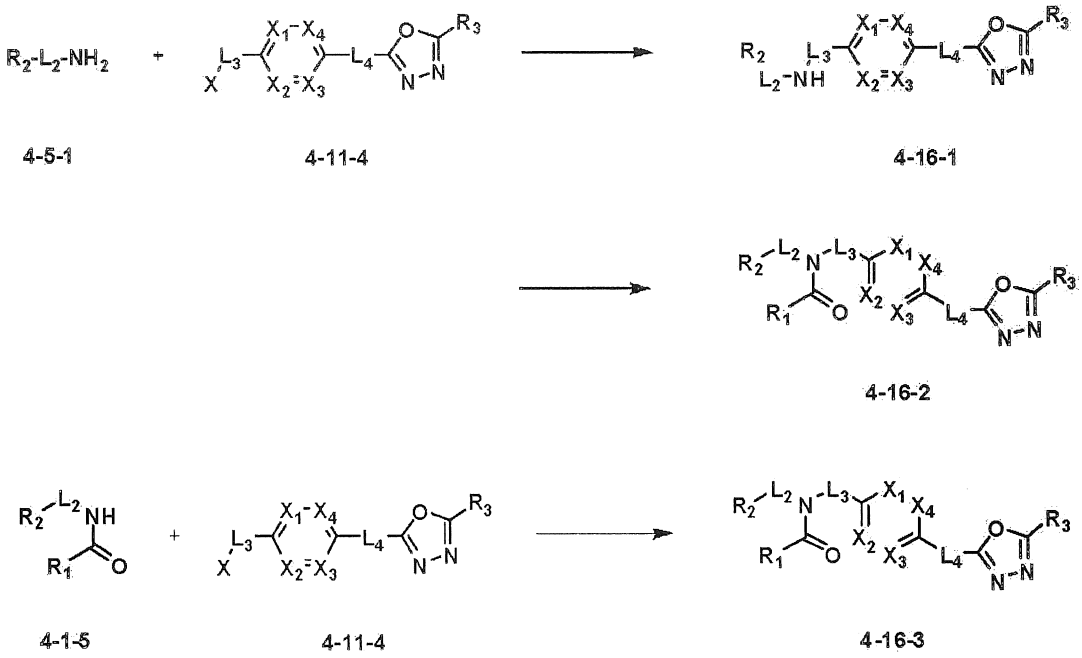
[Sơ đồ phản ứng 15]



Sơ đồ phản ứng 15 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc heteroxycloalkyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 15, hợp chất của công thức 4-12-1 được đưa vào phản ứng thế với dibromoankan để thu được hợp chất của công thức 4-15-1. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-15-1 được đưa vào phản ứng thế với etylpiperazin để thu được hợp chất của công thức 4-15-2, hợp chất này tiếp đó được hydro hóa để thu được hợp chất của công thức 4-15-3. Hợp chất của công thức 4-15-3 được đưa vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-15-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với triphosgen để thu được hợp chất của công thức 4-15-5. Hợp chất của công thức 4-15-5 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-15-6.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 15 trên đây bao gồm: 21971, 21972 và 21973.

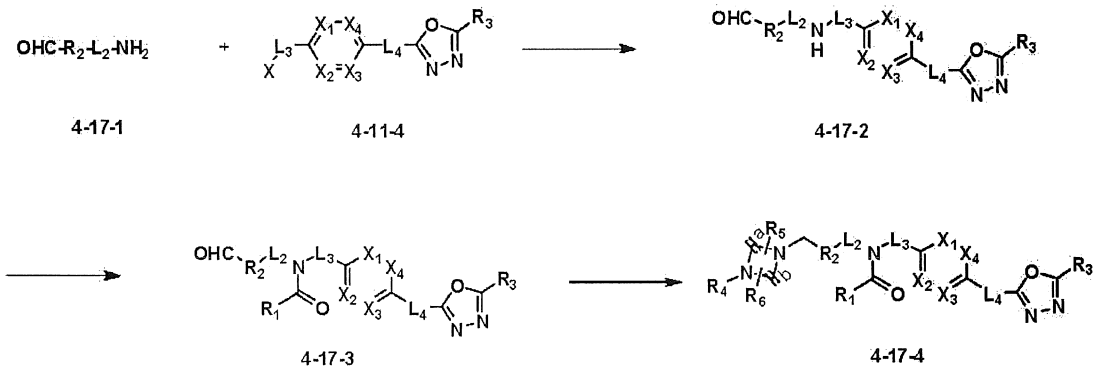
[Sơ đồ phản ứng 16]



Sơ đồ phản ứng 16 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc ure. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 16, hợp chất amin (công thức 4-5-1) được đưa vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-16-1, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với amin và triphosgen để thu được hợp chất của công thức 4-16-2. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-11-4 được đưa vào phản ứng alkyl hóa với hợp chất của công thức 4-1-5 với sự có mặt của natri hydrua, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-16-3.

Các hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 16 trên đây bao gồm: 21979, 21980, 21981, 22018, 22019, 22020 và 22021.

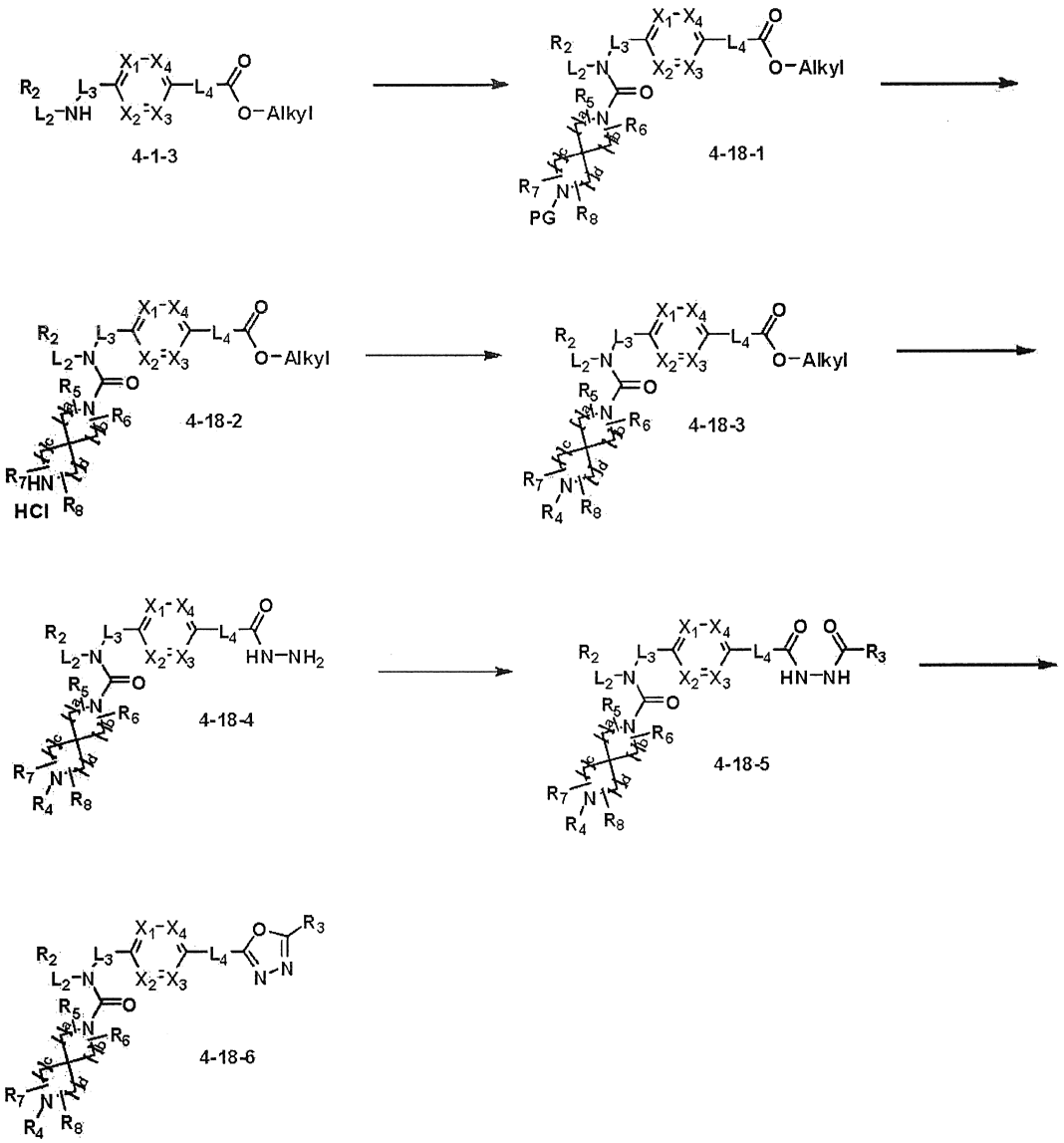
[Sơ đồ phản ứng 17]



Sơ đồ phản ứng 17 trên đây minh họa phương pháp sản xuất hợp chất ure có cấu trúc heteroxycloalkyl được đưa vào. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 17, hợp chất của công thức 4-17-1 có andehit được đưa vào được phản ứng với hợp chất của công thức 4-11-4 để thu được hợp chất của công thức 4-17-2. Hợp chất của công thức 4-17-2 được phản ứng với amin và triphosgen để thu được hợp chất của công thức 4-17-3 có cấu trúc ure, sau đó hợp chất của công thức 4-17-3 được đưa vào phản ứng amin hóa khử với hợp chất amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-17-4.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 17 trên đây là 22024.

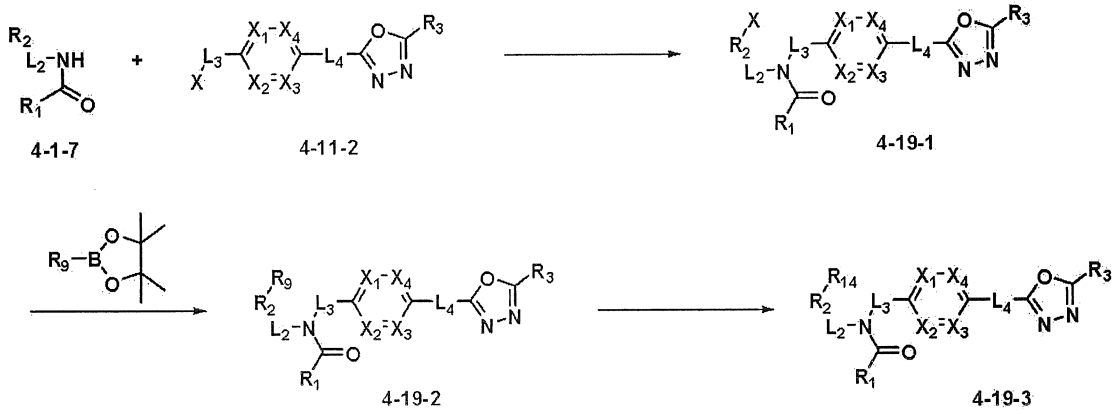
[Sơ đồ phản ứng 18]



Sơ đồ phản ứng 18 trên đây minh họa phương pháp đưa nhóm thế vào amin thứ hai. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 18, hợp chất của công thức 4-1-3, được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1, được phản ứng với triphosgen để thu được hợp chất của công thức 4-18-1. Hợp chất của công thức 4-18-1 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 4-18-2, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng amin hóa khử với andehit để thu được hợp chất của công thức 4-18-3. Hợp chất của công thức 4-18-4 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất của công thức 4-18-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để thu được hợp chất của công thức 4-18-5. Hợp chất của công thức 4-18-5 được phản ứng với 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess), qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-18-6.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 18 trên đây là 21765.

[Sơ đồ phản ứng 19]



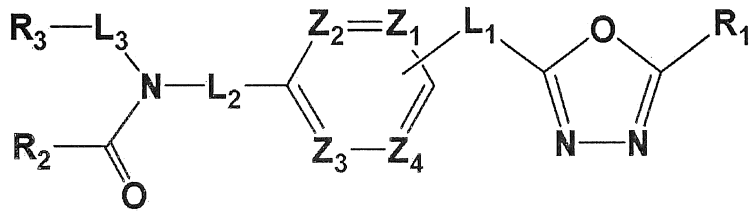
Sơ đồ phản ứng 19 trên đây minh họa phương pháp tổng hợp hợp chất ure có cấu trúc heteroxycloalkyl. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 19, hợp chất của công thức 4-1-7, được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1, được đưa vào phản ứng alkyl hóa với sự có mặt của natri hydrua để thu được hợp chất của công thức 4-19-1, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng Suzuki với este boronic để thu được hợp chất của công thức 4-19-2. Tiếp đó, hợp chất của công thức 4-19-2 được đưa vào phản ứng khử với sự có mặt của paladi, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 4-19-3.

Hợp chất được tạo ra theo sơ đồ phản ứng 18 trên đây là 21970.

Dược phẩm chứa hợp chất 1,3,4-oxadiazol, 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 chứa thành phần hoạt tính là hợp chất có công thức I sau đây, chất 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: đau 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 có 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 1-500 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 có công thức I, chất 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 có công thức I, chất 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 có 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, chất 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 có 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 có công thức I, trong đó thành phần hoạt tính bổ sung có thể thể hiện tác dụng hiệp đồng cùng với hợp chất của công thức một hoặc tác dụng phụ trợ.

Sáng chế cũng nhằm mục đích đề xuất cách sử dụng hợp chất có công thức I, chất 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 có 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 có công thức I, chất 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.

Ví dụ thực hiện sáng chế

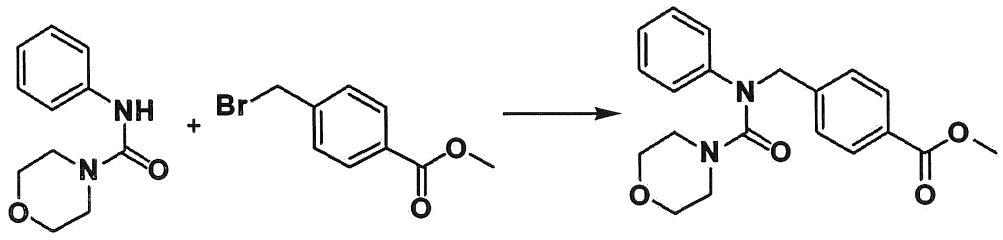
Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn cùng với các ví dụ kèm theo. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sản xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol

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

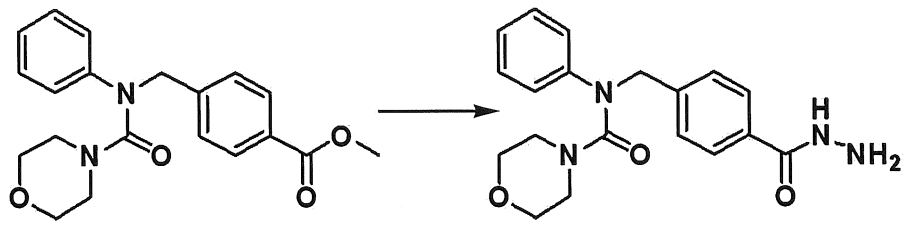
Ví dụ 1. Hợp chất 21249: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



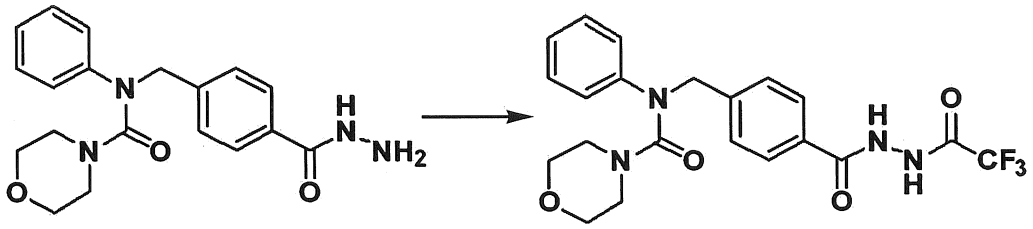
Dung dịch N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (1,000 g, 4,848 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,222 g, 5,333 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri hydrua (60,00%, 0,291 g, 7,273 mmol), và được khuấy bổ sung trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (dung dịch natri clorua bão hòa), được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (1,400 g, 81,5%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



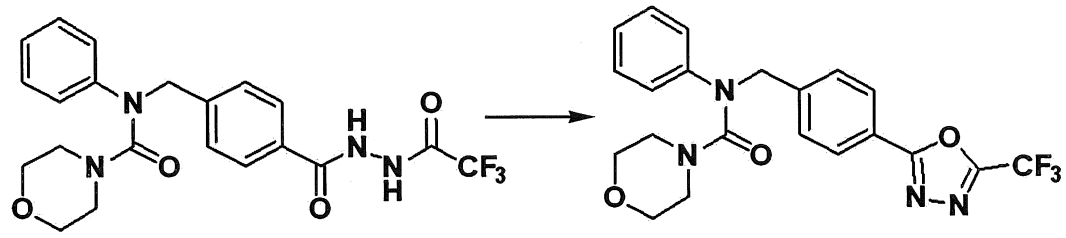
Hỗn hợp của metyl 4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,000 g, 2,822 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (2,737 ml, 56,432 mmol) trong etanol (5 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,700 g, 70,0%).

Bước 3: N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,670 g, 1,890 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,236 ml, 1,701 mmol) và trietylamin (0,427 ml, 2,836 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,650 g, 76,3%).

Bước 4: Hợp chất 21249



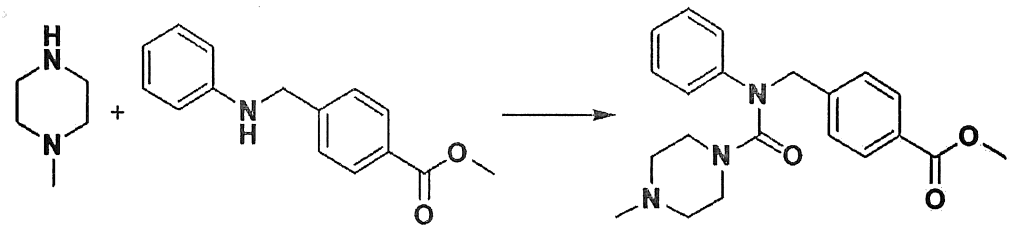
Hỗn hợp của N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,440 g, 0,977 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,303 g, 1,270 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở

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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,280 g, 66,3%).

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H NMR) [400 MHz, $CDCl_3$ ($CDCl_3$: etyl cloroaxetat)] δ 8,04 - 8,02 (m, 2 H), 7,51 - 7,48 (m, 2 H), 7,35 - 7,30 (m, 2 H), 7,16 - 7,07 (m, 3 H), 4,96 (s, 2 H), 3,50 (t, 4 H, J = 4,8 Hz), 3,26 (t, 4 H, J = 4,8 Hz); Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [LRMS (ES)] m/z 433,35 (M^++1).

Ví dụ 2. Hợp chất 21285: 4-metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

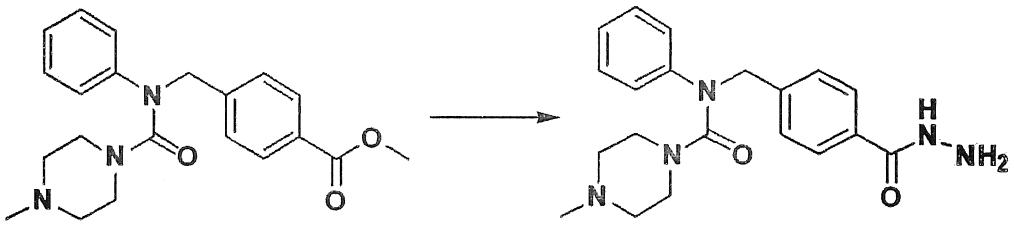
Bước 1: Metyl 4-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,472 g, 1,957 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,464 g, 1,565 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,704 ml, 9,783 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-metylpiperazin (0,237 g, 2,348 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế

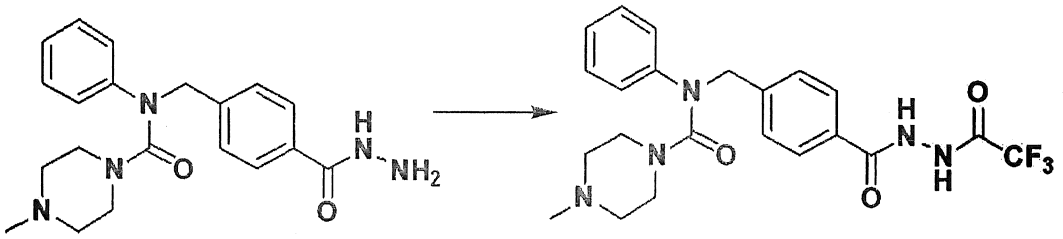
và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,496 g, 69,0%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



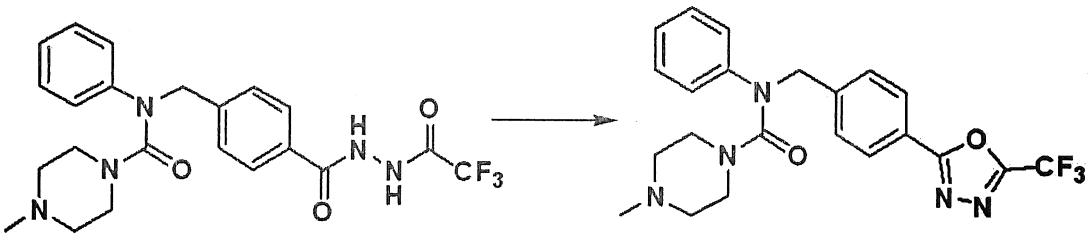
Hỗn hợp của metyl 4-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,496 g, 1,350 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,275 ml, 26,998 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,323 g, 65,1%).

Bước 3: 4-Metyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,323 g, 0,879 mmol) được sản xuất ở bước 2, trietylamin (0,184 ml, 1,319 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,110 ml, 0,791 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-15%) để thu được hợp chất mong muốn 4-metyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,139 g, 34,1%).

Bước 4: Hợp chất 21285

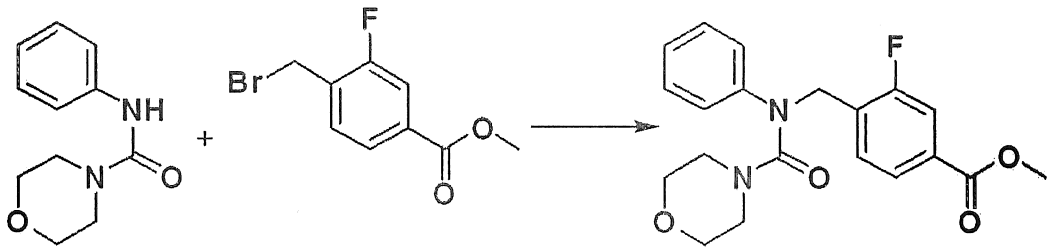


Hỗn hợp của 4-metyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,139 g, 0,300 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,107 g, 0,450 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,100 g, 74,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 5,03 (m, 2 H), 7,50 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,34 - 7,30 (m, 2 H), 7,14 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 7,08 - 7,05 (m, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 3,42 - 3,39 (m, 4 H), 2,38 - 2,34 (m, 7 H); LRMS (ES) m/z 446,1 (M^++1).

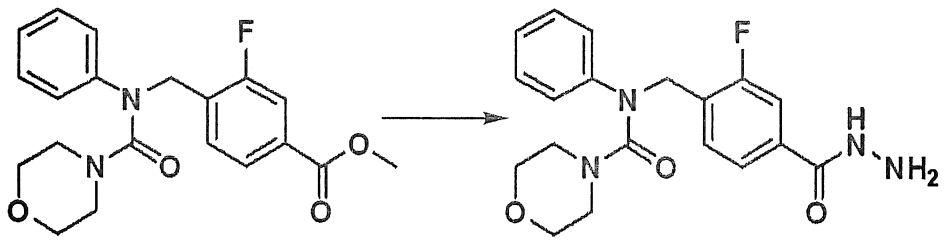
Ví dụ 3. Hợp chất 21318: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



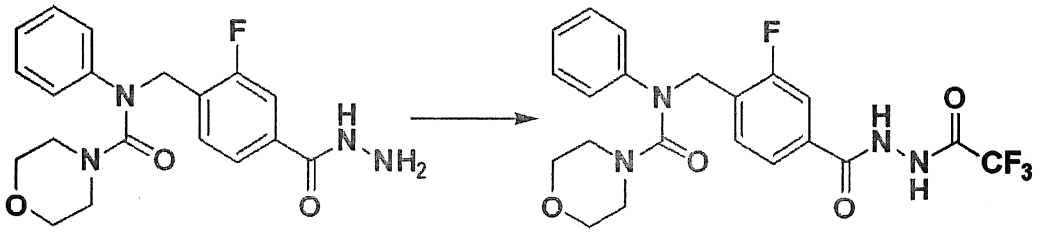
Dung dịch N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,300 g, 1,455 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,455 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,359 g, 1,455 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,347 g, 64,1%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



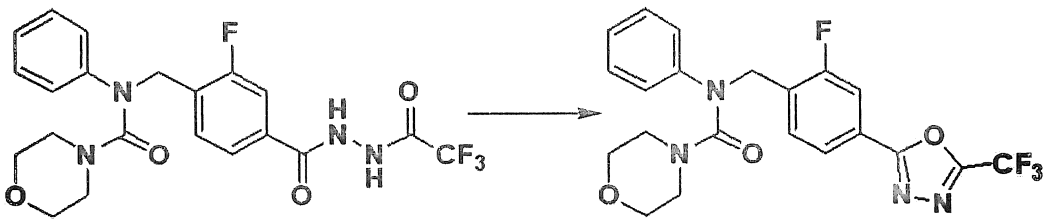
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,347 g, 0,932 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,880 ml, 18,636 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 100°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,353 g, 101,7%).

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,353 g, 0,948 mmol) và trietylamin (0,262 ml, 1,896 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,148 ml, 0,853 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,446 g, 100,4%).

Bước 4: Hợp chất 21318

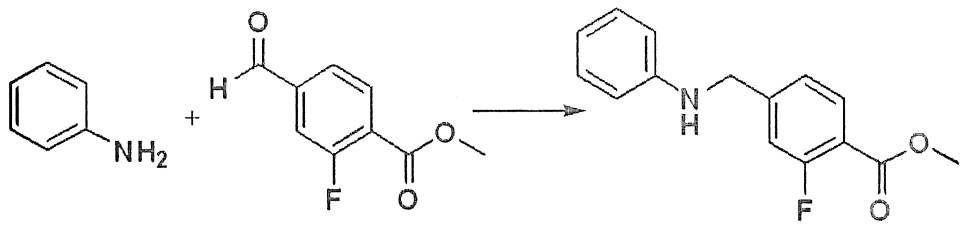


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,100 g, 0,213 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,076 g, 0,320 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,053 g, 54,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 4H), 3,24 (dd, 4H, J = 5,5, 4,0 Hz); LRMS (ES) m/z 451,33 (M^++1).

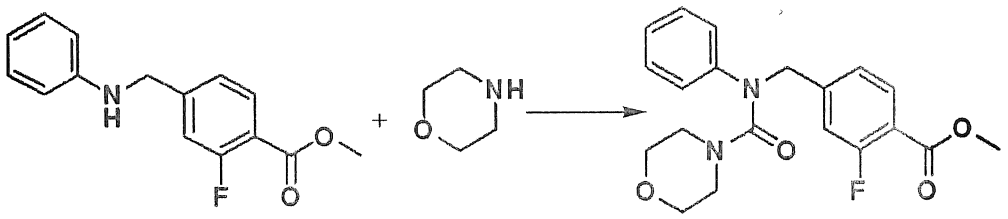
Ví dụ 4. Hợp chất 21319: N-(3-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

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



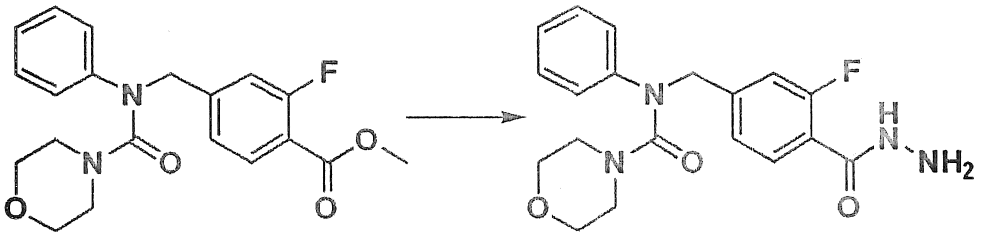
Dung dịch anilin (0,200 g, 2,148 mmol), metyl 2-flo-4-formylbenzoat (0,411 g, 2,255 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,683 g, 3,221 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 2-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,162 g, 29,1%).

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



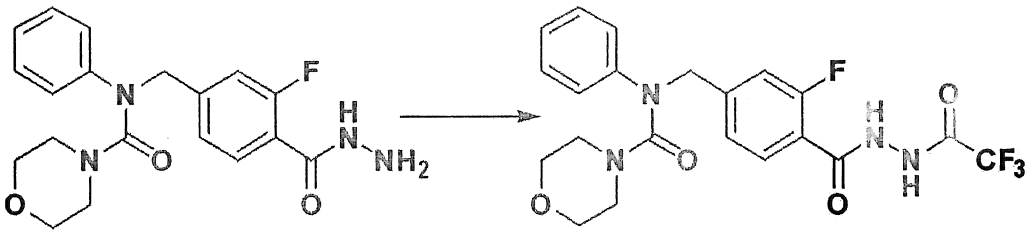
Dung dịch của metyl 2-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,362 g, 1,396 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung triphosgen (0,207 g, 0,698 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,449 ml, 8,377 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với morpholin (0,134 ml, 1,536 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 2-flo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,435 g, 83,7%).

Bước 3: N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 2-flo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,435 g, 1,169 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,104 ml, 23,373 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 100°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,301 g, 69,1%).

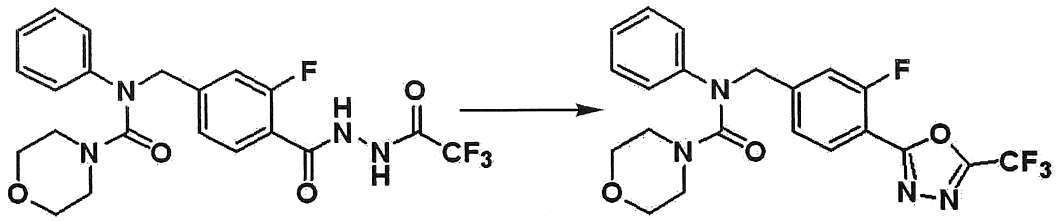
Bước 4: N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,301 g, 0,808 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,223 ml, 1,616 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,126 ml, 0,727 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc

được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,346 g, 91,5%).

Bước 5: Hợp chất 21319

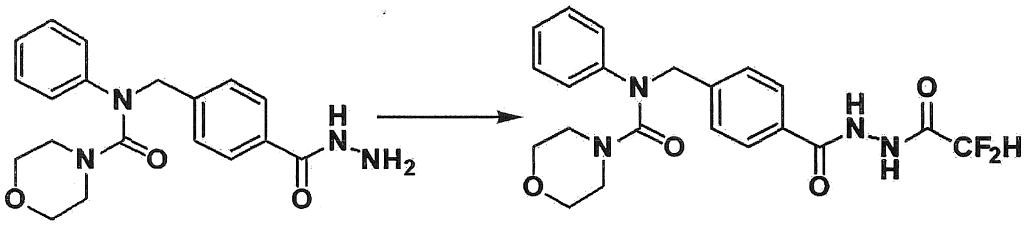


Hỗn hợp của N-(3-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,100 g, 0,213 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,076 g, 0,320 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,070 g, 72,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (dd, 1H, J = 8,3, 7,2 Hz), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,49 (dd, 4H, J = 5,7, 3,8 Hz), 3,25 (dd, 4H, J = 5,5, 4,1 Hz); LRMS (ES) m/z 451,4 (M^+ + 1).

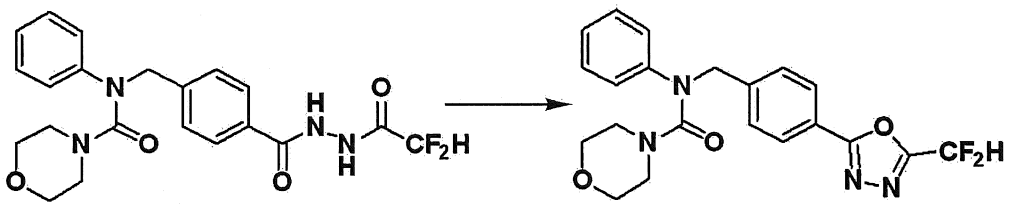
Ví dụ 5. Hợp chất 21325: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,169 g, 0,477 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 1, anhydrit difloaxetic (0,056 ml, 0,429 mmol) và trietylamin (0,099 ml, 0,715 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng dicloromethan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,140 g, 67,9%).

Bước 2: Hợp chất 21325



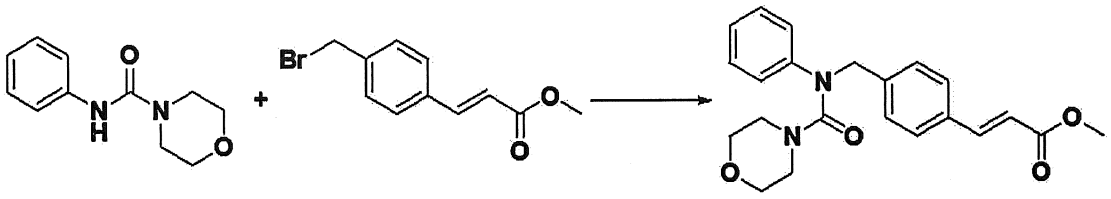
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,140 g, 0,324 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,116 g, 0,486 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để

thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,110 g, 82,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,33 (t, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,14 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,09 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,05 - 7,67 (m, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 3,51 (t, 4 H, J = 4,6 Hz), 3,27 (t, 4 H, J = 4,6 Hz); LRMS (ES) m/z 415,1 (M^++1).

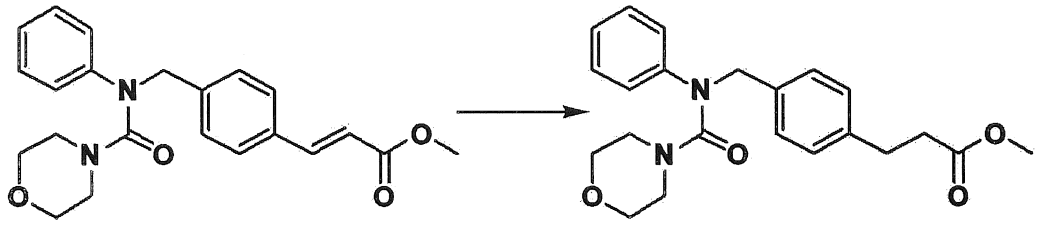
Ví dụ 6. Hợp chất 21327: N-phenyl-N-(4-(2-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl (E)-3-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)acrylat



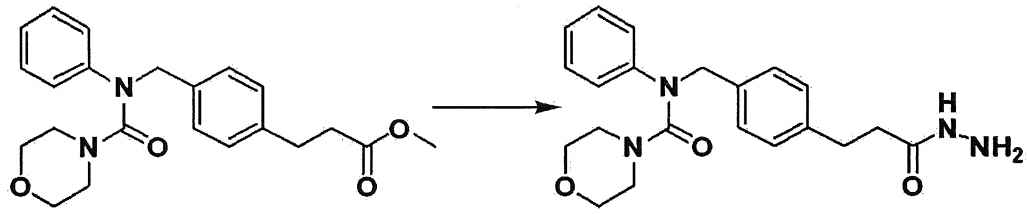
Dung dịch N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (1,000 g, 4,848 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,291 g, 7,273 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở 0°C trong 20 phút, và được trộn với metyl (E)-3-(4-(bromometyl)phenyl)acrylat (1,299 g, 5,091 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được hợp chất mong muốn metyl (E)-3-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)acrylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,855 g, 46,4%).

Bước 2: Metyl 3-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)propanoat



Metyl (E)-3-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)acrylat (0,423 g, 1,112 mmol) được sản xuất ở bước 1 và Pd/C (0,043 g) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng khí hydro) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,365 g, 85,8%).

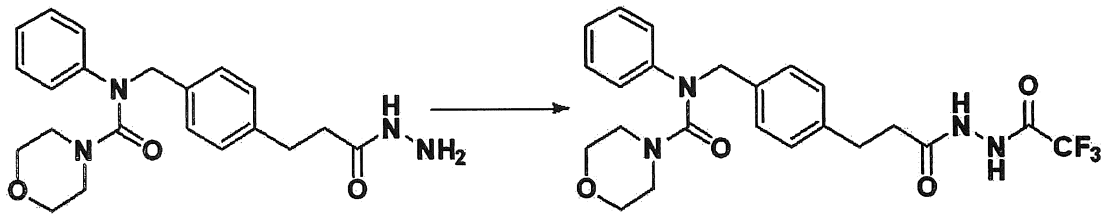
Bước 3: N-(4-(3-hydrazinyl-3-oxopropyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)propanoat (0,365 g, 0,954 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,901 ml, 19,087 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, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn

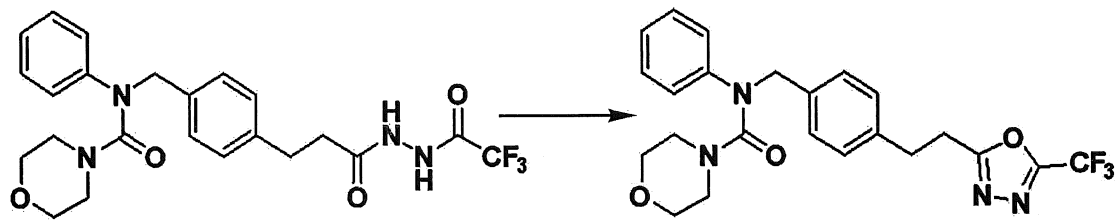
N-(4-(3-hydrazinyl-3-oxopropyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,250 g, 68,5%).

Bước 4: N-(4-(3-oxo-3-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazinyl)propyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(3-hydrazinyl-3-oxopropyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,250 g, 0,654 mmol) được sản xuất ở bước 3, trietylamin (0,136 ml, 0,980 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,082 ml, 0,588 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(3-oxo-3-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazinyl)propyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,179 g, 57,2%).

Bước 5: Hợp chất 21327



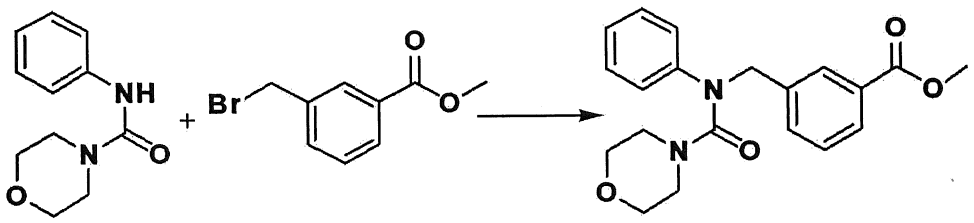
Hỗn hợp của N-(4-(3-oxo-3-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazinyl)propyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,167 g, 0,349 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,125 g,

0,524 mmol) trong tetrahydrofuran (3 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(2-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,136 g, 84,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 2H, J = 8,0 Hz,), 7,12 - 7,03 (m, 5H), 4,82 (s, 2H), 3,47 - 3,45 (m, 4H), 3,25 - 3,11 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 461,0 (M^+ + 1).

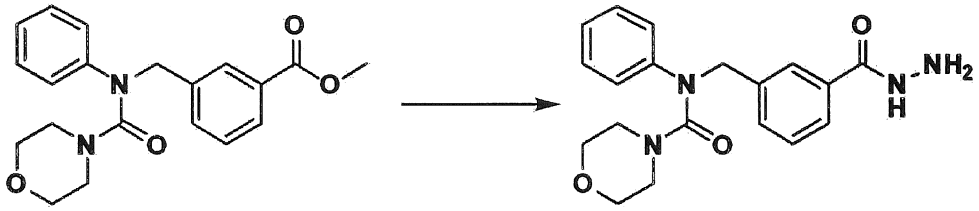
Ví dụ 7. Hợp chất 21329: N-phenyl-N-(3-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



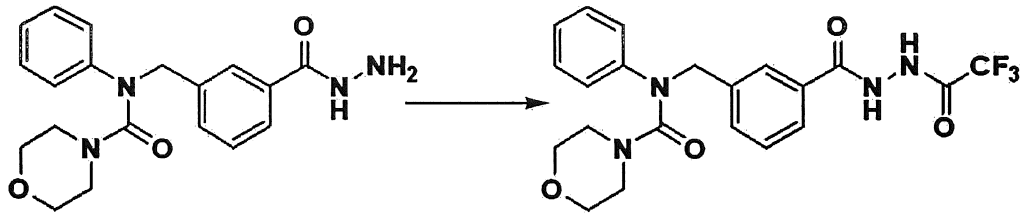
Dung dịch N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,500 g, 2,424 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,107 g, 2,667 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được trộn ở 0°C với metyl 3-(bromometyl)benzoat (0,666 g, 2,909 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5 ml, khuấy 10 phút), và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,794 g, 92,4%).

Bước 2: N-(3-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Metyl 3-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,600 g, 1,693 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,646 ml, 33,859 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,389 g, 64,8%).

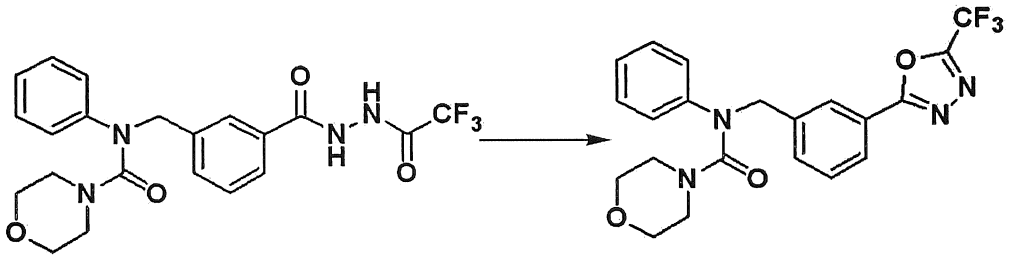
Bước 3: N-phenyl-N-(3-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,400 g, 1,129 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,235 ml, 1,693 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,141 ml, 1,016 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được

cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(3-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,412 g, 81,0%).

Bước 4: Hợp chất 21329

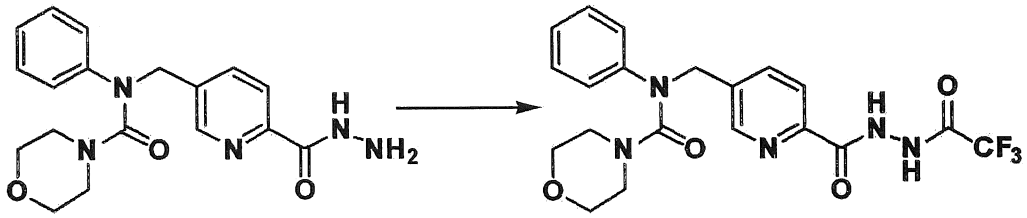


N-phenyl-N-(3-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,500 g, 1,110 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,397 g, 1,665 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(3-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,098 g, 20,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, s = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,97 (s, 2H), 3,52 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ESI) m/z 433,2 (M^+ + H).

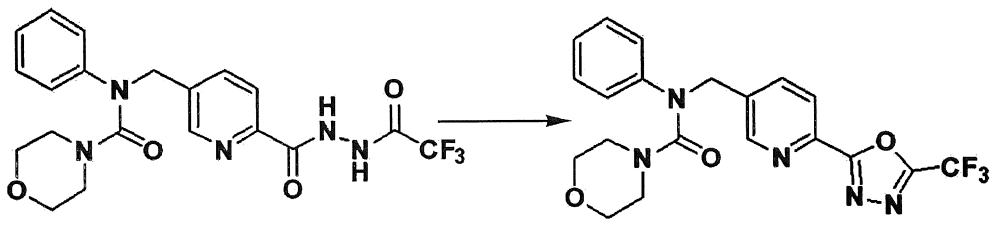
Ví dụ 8. Hợp chất 21333: N-phenyl-N-((6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-phenyl-N-((6-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,467 g, 1,314 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,164 ml, 1,183 mmol) và trietylamin (0,273 ml, 1,971 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-((6-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,449 g, 75,7%).

Bước 2: Hợp chất 21333



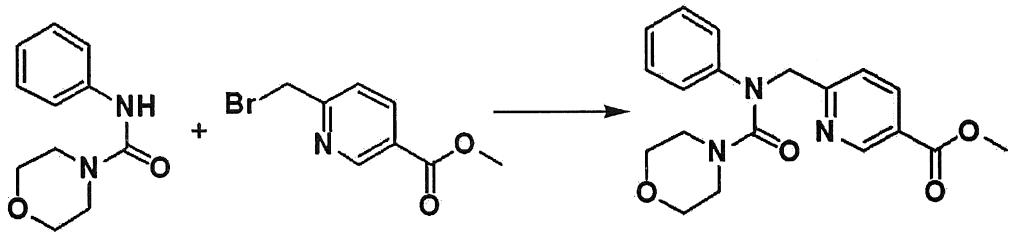
Hỗn hợp của N-phenyl-N-((6-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,449 g, 0,995 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,308 g, 1,293 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô

(magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-((6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,230 g, 53,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,25 - 8,22 (m, 1H), 8,00 - 8,98 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,50 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 3,25 (t, 4H, J = 4,6 Hz); LRMS (ES) m/z 434,05 (M^++1).

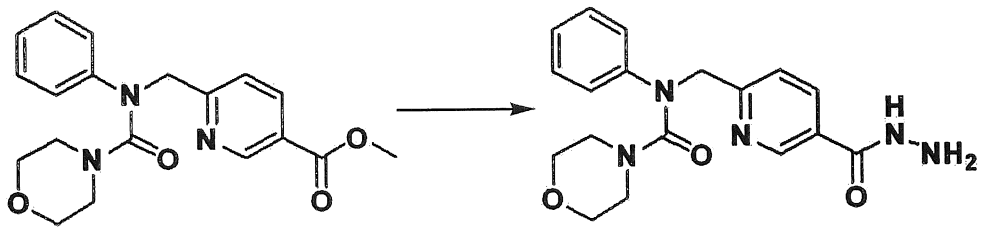
Ví dụ 9. Hợp chất 21336: N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



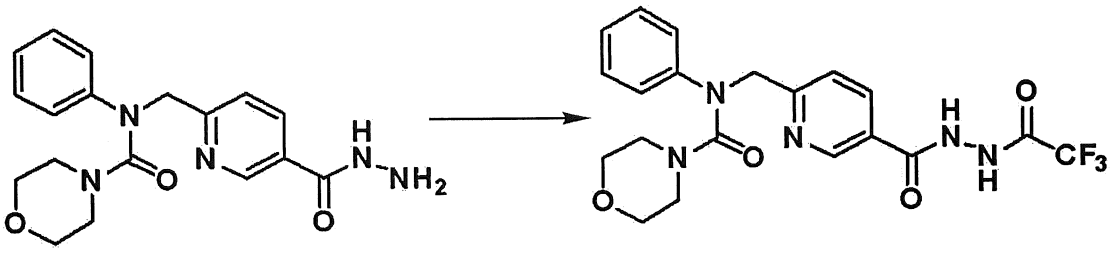
Dung dịch N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (1,000 g, 4,849 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,291 g, 7,273 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (1,450 g, 6,303 mmol), và được khuấy bổ sung trong 5 giờ. Tiếp đó, dung dịch axit clohydric 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 6-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,600 g, 34,8%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,420 g, 1,182 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,116 ml, 23,636 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,286 g, 68,1%).

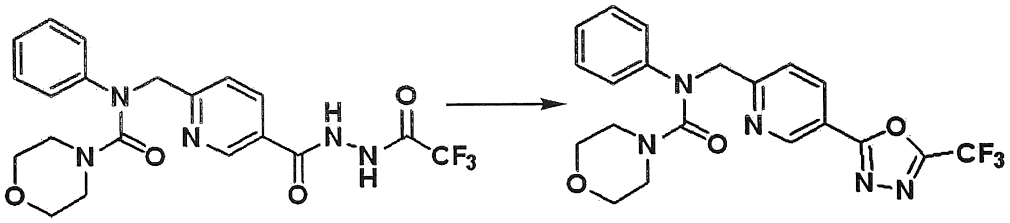
Bước 3: N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,286 g, 0,805 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,101 ml, 0,724 mmol) và trietylamin (0,167 ml, 1,207 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được

hợp chất mong muốn N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,224 g, 61,7%).

Bước 4: Hợp chất 21336

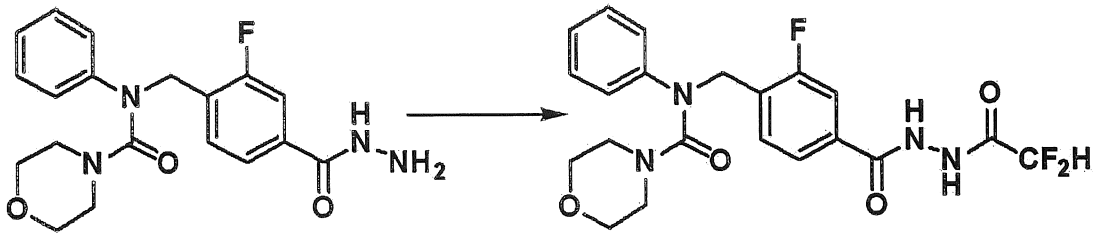


Hỗn hợp của N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,224 g, 0,496 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,154 g, 0,645 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,150 g, 69,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,40 (dd, 1H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,35 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,21 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,29 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS(ES)m/z 434,1(M^++1).

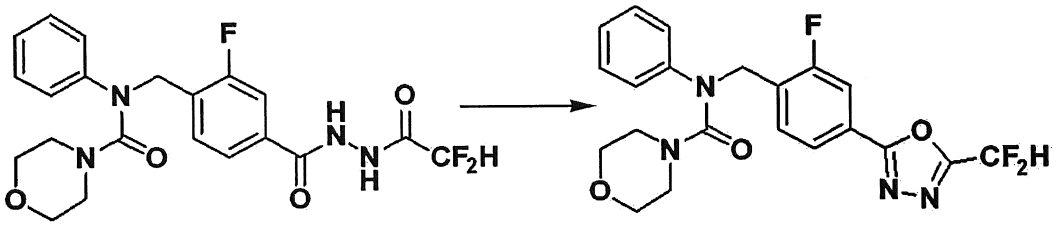
Ví dụ 10. Hợp chất 21337: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,205 g, 0,550 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 3, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,062 ml, 0,495 mmol) và trietylamin (0,115 ml, 0,826 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,220 g, 88,7%).

Bước 2: Hợp chất 21337



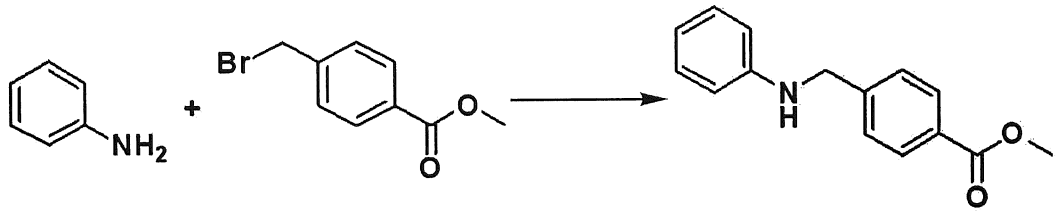
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,220 g, 0488 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,175 g, 0,733 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột

(SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,125 g, 59,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,18 - 7,12 (m, 3 H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,00 (s, 2 H), 3,50 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 433,4 (M^+ + H).

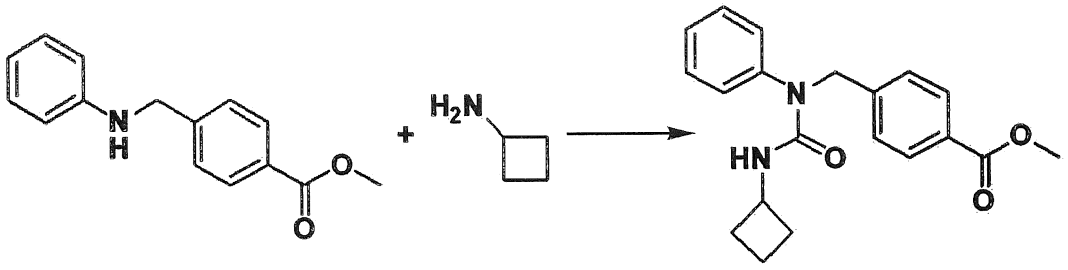
Ví dụ 11. Hợp chất 21340: 3-Xyclobutyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

Bước 1: Metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat



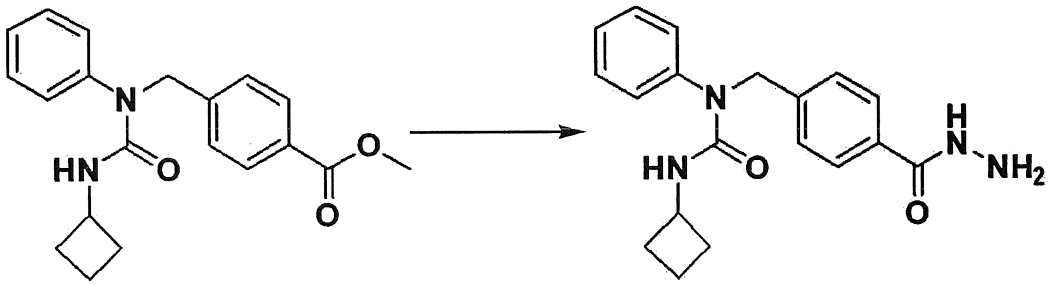
Dung dịch anilin (9,804 ml, 107,377 mmol) và metyl 4-(bromometyl)benzoat (25,827 g, 112,746 mmol) trong N,N-dimetylformamit (200 ml) được trộn ở 0°C với natri hydrua (60,00%, 5,154 g, 128,852 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (17,530 g, 67,7%).

Bước 2: Metyl 4-((3-xyclobutyl-1-phenylureido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) được sản xuất ở bước 1, triphosgen (0,676 g, 2,279 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,619 ml, 20,722 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với xyclobutylamin hydroclorua (0,245 g, 2,279 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; diclorometan/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((3-xyclobutyl-1-phenylureido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,586 g, 83,6%).

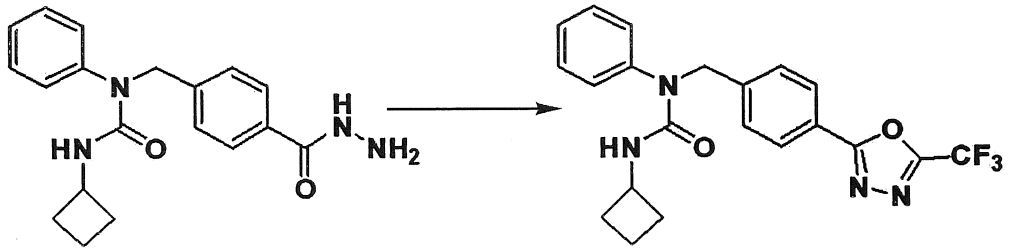
Bước 3: 3-Xyclobutyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure



Hỗn hợp của metyl 4-((3-xyclobutyl-1-phenylureido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,886 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,837 ml, 17,730 mmol) trong etanol (5 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp

hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 3-xyclobutyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,159 g, 53,0%).

Bước 4: Hợp chất 21340

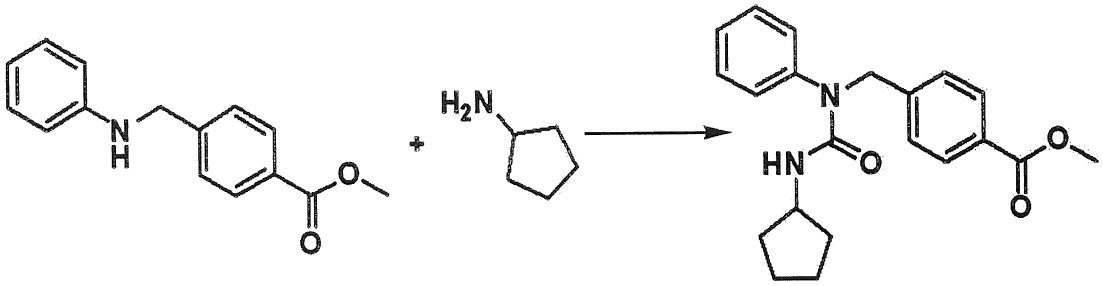


Dung dịch 3-xyclobutyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure (0,149 g, 0,440 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,092 ml, 0,660 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,055 ml, 0,396 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn 3-xyclobutyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,053 g, 28,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,43 - 7,28 (m, 5H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 2,30 - 2,27 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 416,9 (M^+ + 1).

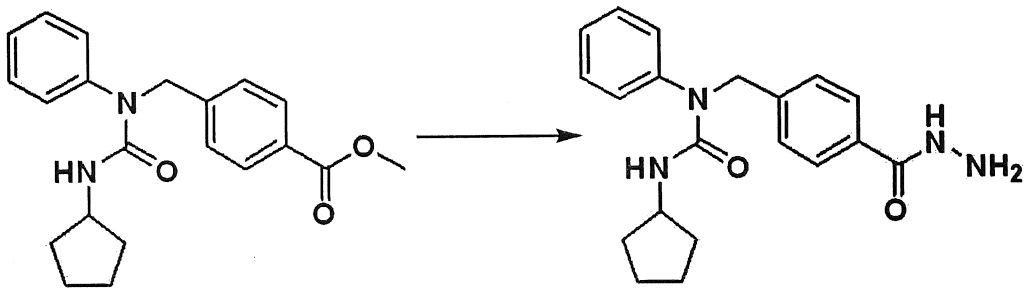
Ví dụ 12. Hợp chất 21341: 3-Xyclopentyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

Bước 1: Metyl 4-((3-xyclopentyl-1-phenylureido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) được sản xuất ở bước 1 của ví dụ 11, triphosgen (0,676 g, 2,279 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,619 ml, 20,722 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với xyclopentylamin (0,225 ml, 2,279 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((3-xyclopentyl-1-phenylureido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,475 g, 65,0%).

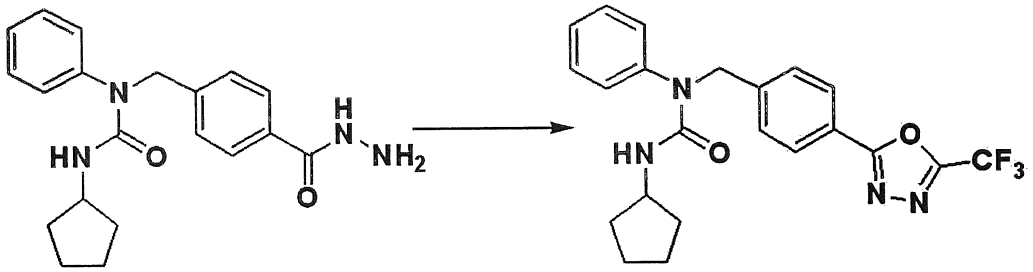
Bước 2: 3-Xyclopentyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure



Hỗn hợp của metyl 4-((3-xyclopentyl-1-phenylureido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,851 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,804 ml, 17,025 mmol) trong etanol (5 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và

được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 3-xyclopentyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,213 g, 71,0%).

Bước 3: Hợp chất 21341

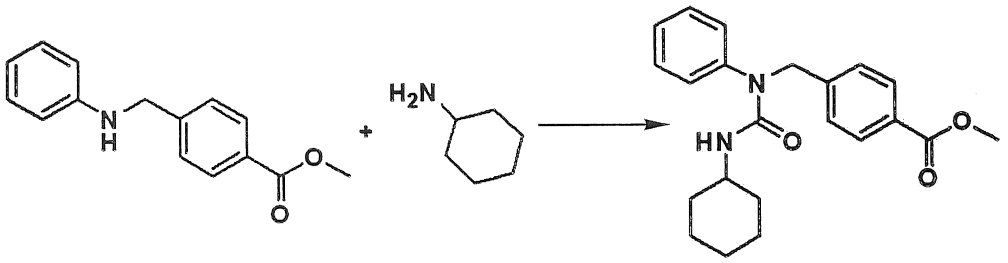


Dung dịch 3-xyclopentyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure (0,208 g, 0,590 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,123 ml, 0,885 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,074 ml, 0,531 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn 3-xyclopentyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,142 g, 55,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,2 Hz,), 7,44 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 2H), 1,53 - 1,51 (m, 4H), 1,23 - 1,18(m, 2H); LRMS (ES) m/z 430,85 (M^+ + 1).

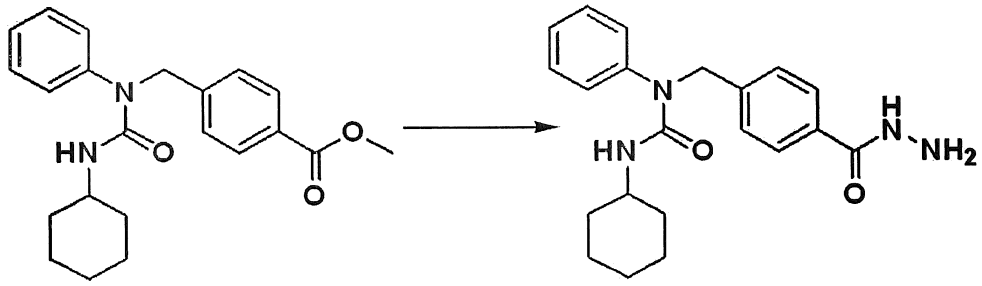
Ví dụ 13. Hợp chất 21342: 3-Xyclohexyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

Bước 1: Metyl 4-((3-xyclohexyl-1-phenylureido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) được sản xuất ở bước 1 của ví dụ 11, triphosgen (0,676 g, 2,279 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,619 ml, 20,722 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với xyclohexylamin (0,261 ml, 2,279 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((3-xyclohexyl-1-phenylureido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,474 g, 62,4%).

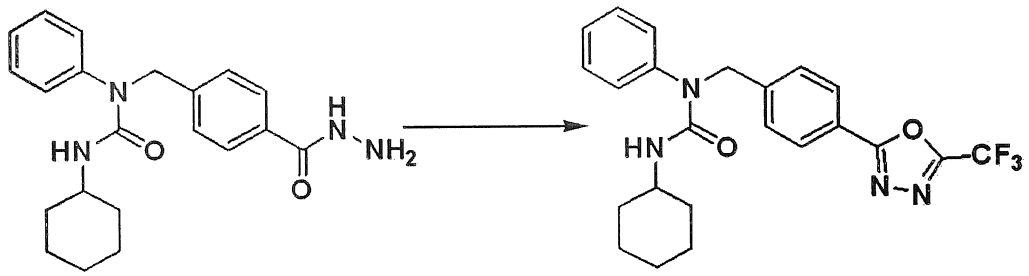
Bước 2: 3-Xyclohexyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure



Hỗn hợp của metyl 4-((3-xyclohexyl-1-phenylureido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,819 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,773 ml, 16,373 mmol) trong etanol (5 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và

được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 3-xyclohexyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,206 g, 68,7%).

Bước 3: Hợp chất 21342

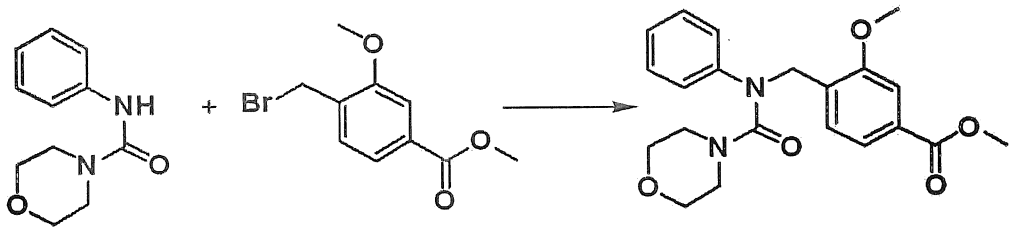


Dung dịch 3-xyclohexyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure (0,197 g, 0,538 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,112 ml, 0,806 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,067 ml, 0,484 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn 3-xyclohexyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,117 g, 48,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,43 - 7,27 (m, 5H), 7,08 - 7,05 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,17 - 4,15 (m, 1H), 3,68 - 3,64 (m, 1H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 3H), 1,35 - 1,23 (m, 2H), 1,06 - 0,93 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 445,1 (M^+ + 1).

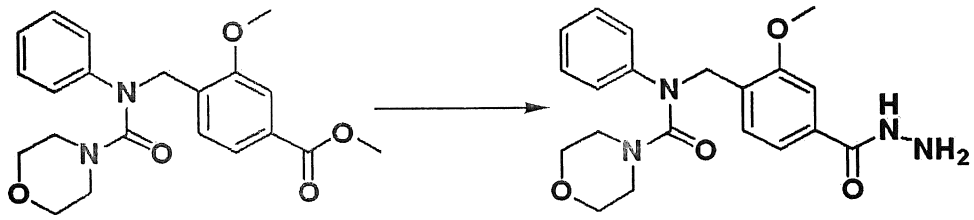
Ví dụ 14. Hợp chất 21343: N-(2-methoxy-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-methoxy-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,500 g, 2,424 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung metyl 4-(bromometyl)-3-methoxybenzoat (0,817 g, 3,152 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với natri hydrua (60,00%, 0,194 g, 4,849 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-methoxy-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,690 g, 74,0%).

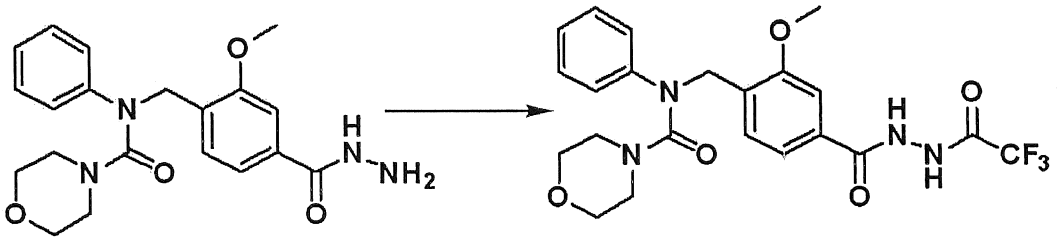
Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)-2-methoxybenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-methoxy-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,600 g, 1,561 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,737 ml, 15,608 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

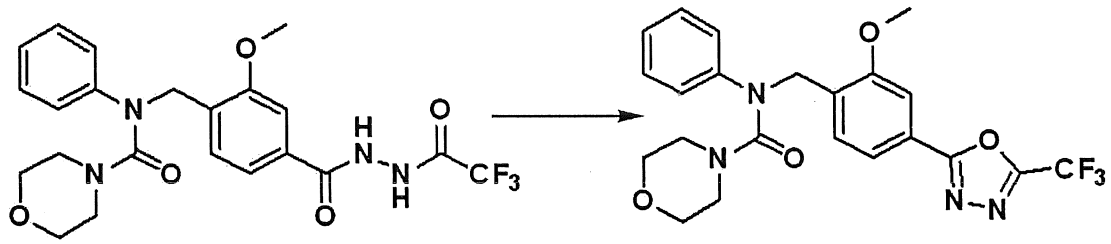
được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)-2-methoxybenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,600 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 3: N-(2-methoxy-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)-2-methoxybenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,762 g, 1,982 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,248 ml, 1,784 mmol) và trietylamin (0,412 ml, 2,973 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-methoxy-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,600 g, 63,0%).

Bước 4: Hợp chất 21343



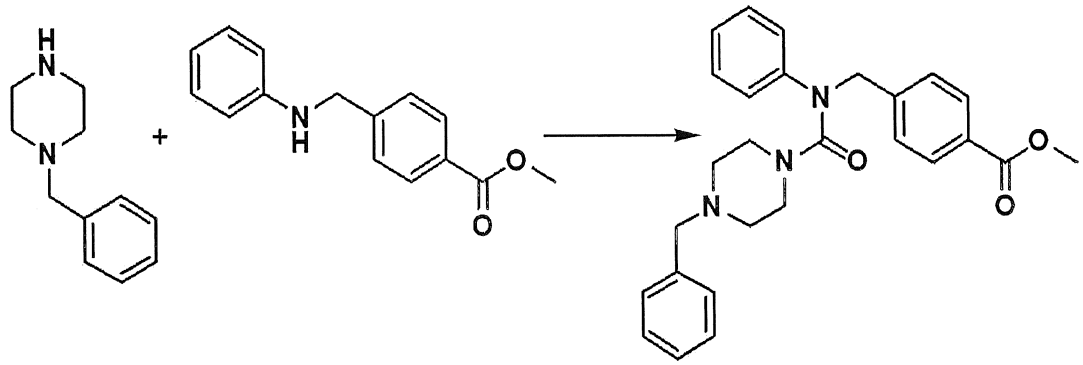
Hỗn hợp của N-(2-methoxy-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,364 g, 0,758 mmol) được

sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,235 g, 0,985 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-methoxy-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,250 g, 71,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS(ES)m/z 463,2(M^++1).

Ví dụ 15. Hợp chất 21344: 4-Benzyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

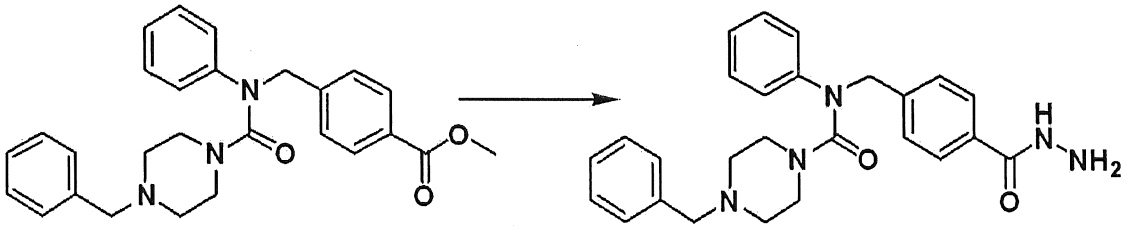
Bước 1: Metyl 4-((4-benzyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (2,000 g, 8,290 mmol) trong diclorometan (30 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (7,220 ml, 41,452 mmol) và triphosgen (1,968 g, 6,632 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-benzylpiperazin (1,607 g, 9,120 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được

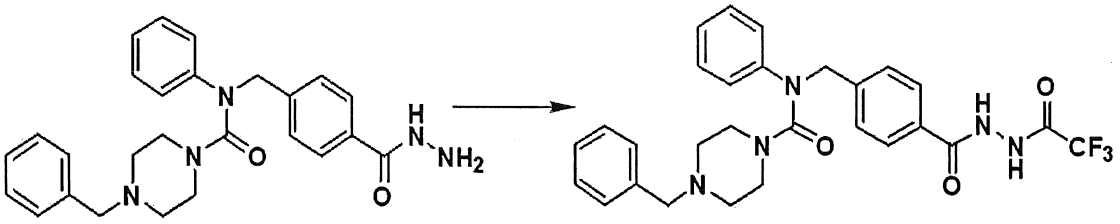
thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-benzyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (3,600 g, 97,9%).

Bước 2: 4-Benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



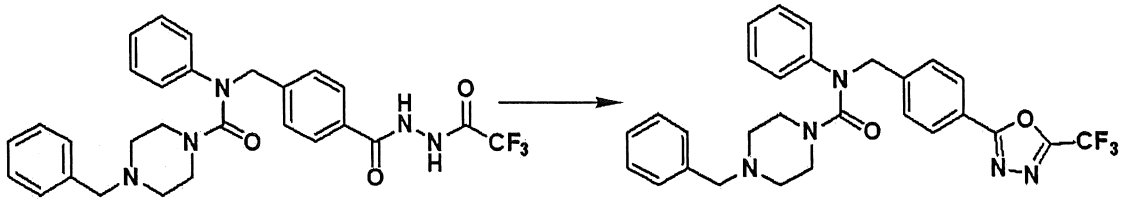
Hỗn hợp của metyl 4-((4-benzyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (3,600 g, 8,116 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (3,833 ml, 81,163 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn 4-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (1,820 g, 50,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: 4-Benzyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (1,820 g, 4,103 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,514 ml, 3,693 mmol) và trietylamin (0,853 ml, 6,155 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-benzyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (1,400 g, 63,2%).

Bước 4: Hợp chất 21344

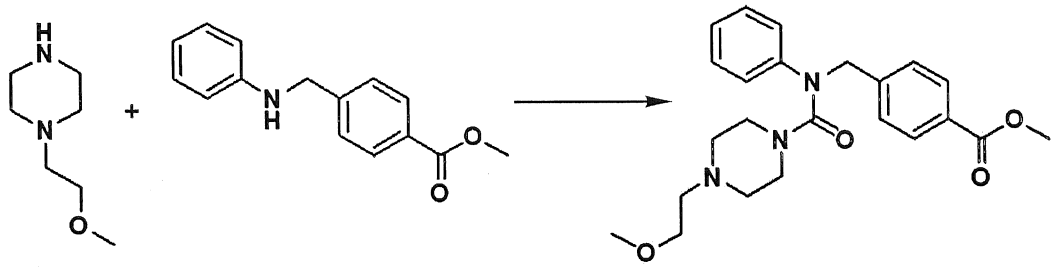


Hỗn hợp của 4-benzyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (1,000 g, 1,853 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,574 g, 2,409 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn 4-benzyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,700 g, 72,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,27 - 7,23 (m, 7H), 7,07 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,25 (s, 4H); LRMS(ES) m/z 522,3(M^++1).

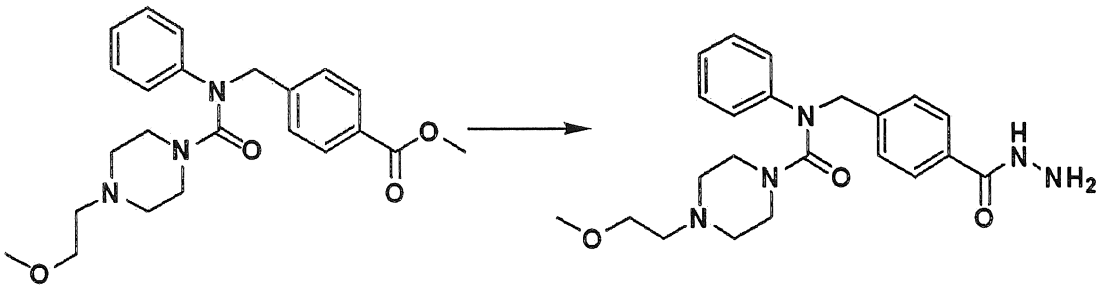
Ví dụ 16. Hợp chất 21345: 4-(2-Methoxyetyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-(2-methoxyetyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



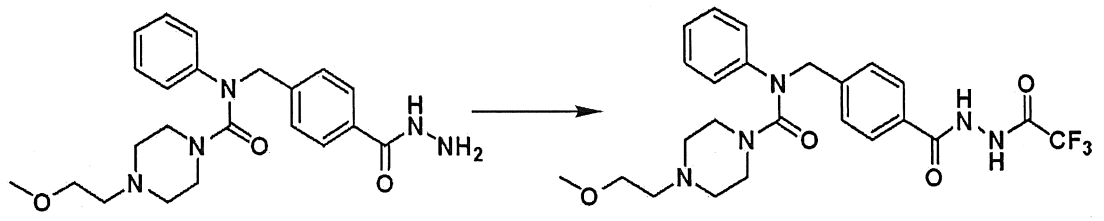
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,073 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,805 ml, 10,363 mmol) và triphosgen (0,490 g, 1,658 mmol), và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với 1-(2-methoxyetyl)piperazin (0,339 ml, 2,280 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-(2-methoxyetyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,700 g, 82,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(2-methoxyetyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((4-(2-methoxyetyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,800 g, 1,944 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,918 ml, 19,441 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(2-methoxyetyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,800 g, 100,0%, dầu màu vàng).

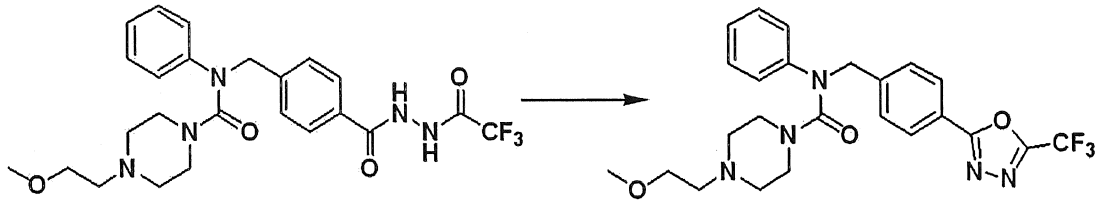
Bước 3: 4-(2-Methoxyetyl)-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(2-methoxyetyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,744 g, 1,808 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,226 ml, 1,627 mmol) và trietylamin (0,376 ml, 2,712 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(2-methoxyetyl)-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-

trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,368 g, 40,1%).

Bước 4: Hợp chất 21345

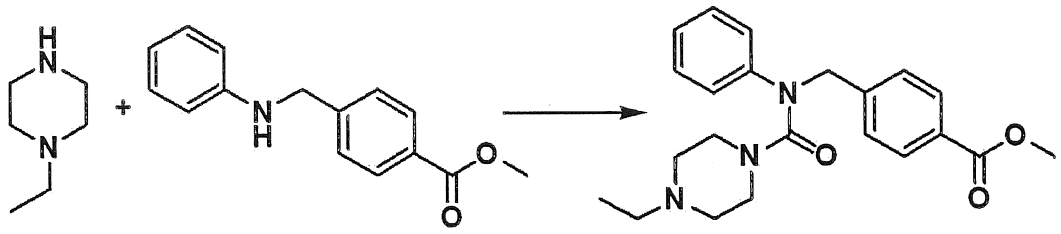


Hỗn hợp của 4-(2-methoxyetyl)-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,060 g, 0,118 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,037 g, 0,154 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(2-methoxyetyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,020 g, 34,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 8,01 (m, 2H), 7,50 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,33 - 3,30 (m, 7H), 2,52 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,33 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 490,2 (M^++1).

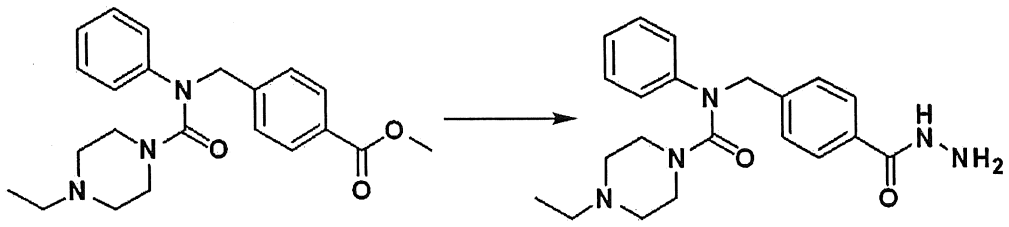
Ví dụ 17. Hợp chất 21346: 4-Etyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,400 g, 1,658 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,071 g, 8,290 mmol) và triphosgen (0,394 g, 1,326 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-etylpiperazin (0,232 ml, 1,824 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,569 g, 90,0%).

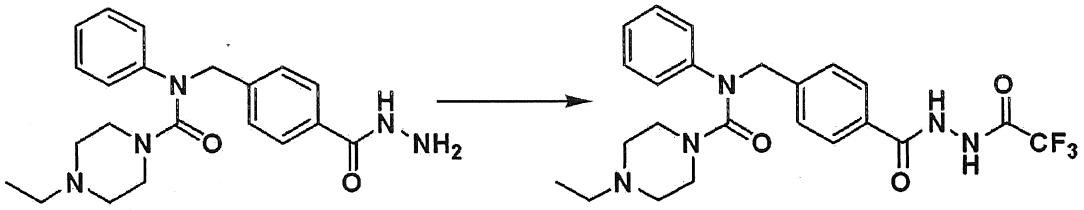
Bước 2: 4-Etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,569 g, 1,492 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,704 ml, 14,916 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp

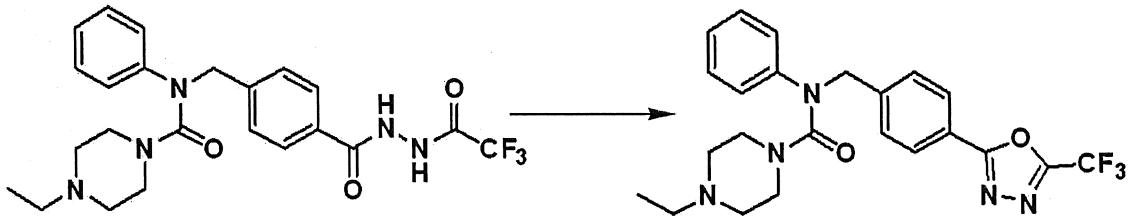
chất mong muốn 4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,550 g, 96,7%, dầu không màu).

Bước 3: 4-Etyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,569 g, 1,492 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,187 ml, 1,342 mmol) và trietylamin (0,310 ml, 2,237 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-etyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,442 g, 62,1%).

Bước 4: Hợp chất 21346



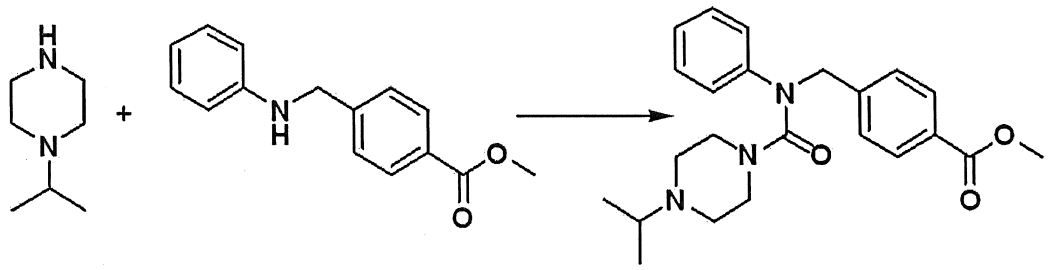
Hỗn hợp của 4-etyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,442 g, 0,988 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng

Burgess, 0,306 g, 1,284 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-etyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,380 g, 83,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 2,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,27 - 2,04 (m, 4H), 1,02 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS(ES) m/z 474,27(M^++1).

Ví dụ 18. Hợp chất 21347: 4-Isopropyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

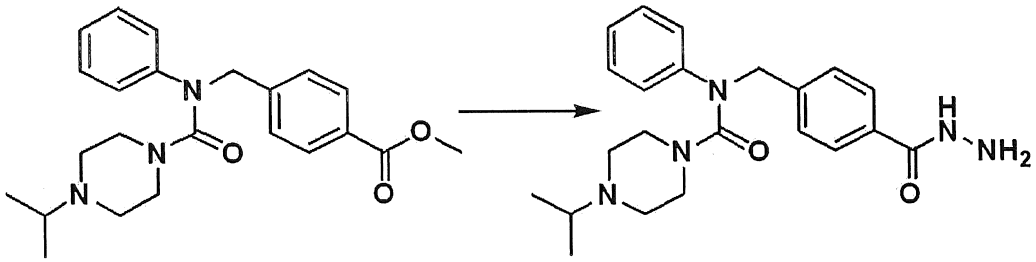
Bước 1: Metyl 4-((4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,400 g, 1,658 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,071 g, 8,290 mmol) và triphosgen (0,394 g, 1,326 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-isopropylpiperazin (0,260 ml, 1,824 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat

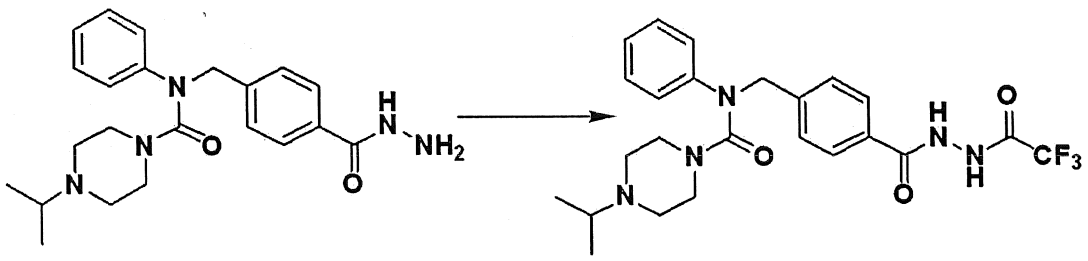
khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,600 g, 91,5%).

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



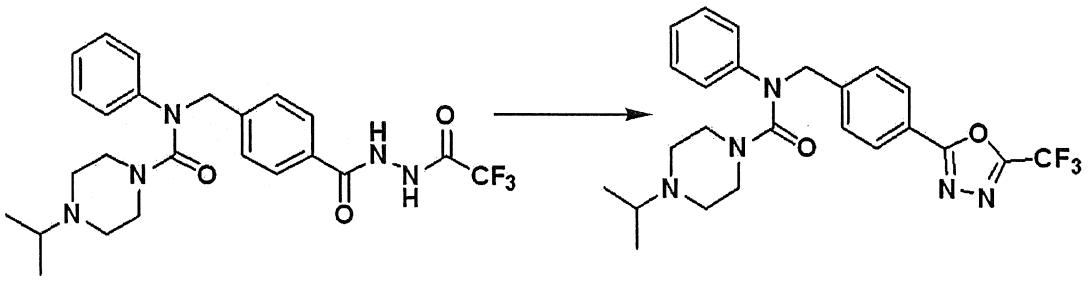
Hỗn hợp của metyl 4-((4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,714 g, 1,805 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,853 ml, 18,053 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,695 g, 97,3%, dầu không màu).

Bước 3: 4-Isopropyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-isopropyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,659 g, 1,666 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,209 ml, 1,500 mmol) và trietylamin (0,346 ml, 2,499 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-isopropyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,507 g, 61,9%).

Bước 4: Hợp chất 21347

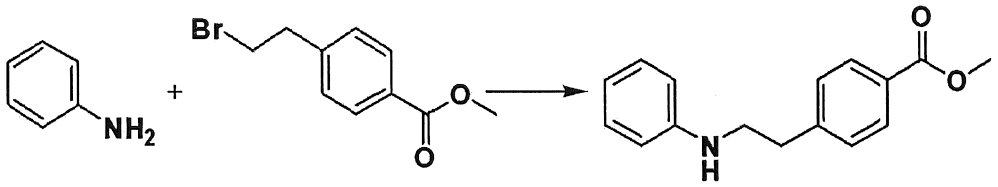


Hỗn hợp của 4-isopropyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,507 g, 1,031 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,320 g, 1,341 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-isopropyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,400 g, 81,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 8,04 (m, 2H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,30 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,35 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz), 0,99 (d, 6H, *J* = 6,5 Hz); LRMS(ES) m/z 460,40(M^++1).

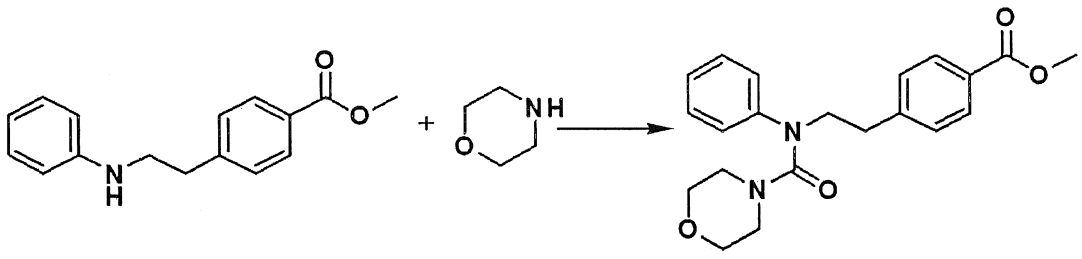
Ví dụ 19. Hợp chất 21348: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenetyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(2-(phenylamino)etyl)benzoat



Hỗn hợp của anilin (0,500 g, 5,369 mmol), metyl 4-(2-bromoetyl)benzoat (1,305 g, 5,369 mmol) và KI (kali iodua) (0,089 g, 0,537 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở 120°C trong 1 phút, tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(2-(phenylamino)etyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,675 g, 49,2%).

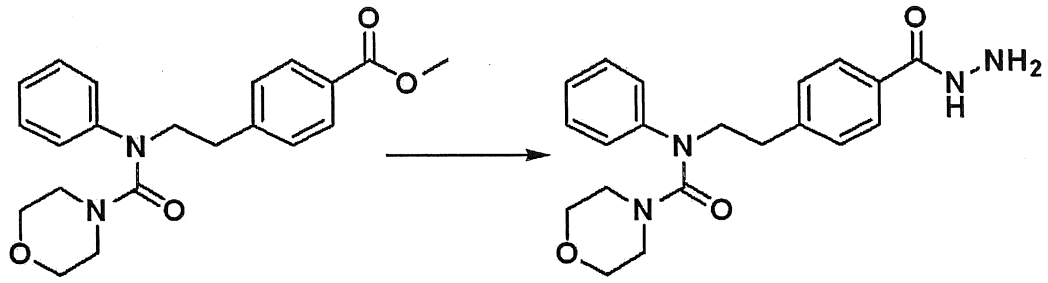
Bước 2: Metyl 4-(2-(N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)etyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(2-(phenylamino)etyl)benzoat (0,675 g, 2,643 mmol) được sản xuất ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (2,743 ml, 15,855 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,392 g, 1,321 mmol). Hỗn

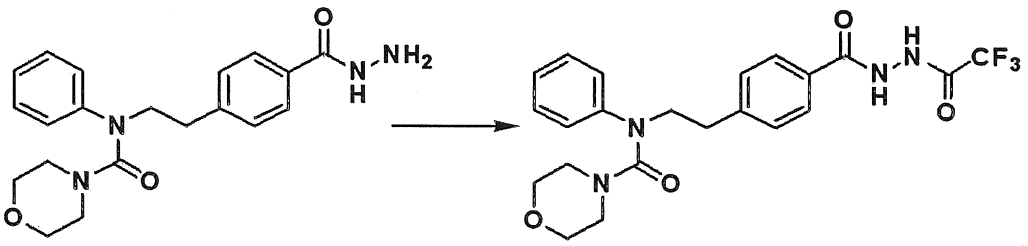
hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,254 ml, 2,907 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(2-(N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)etyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,971 g, 99,8%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)phenetyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



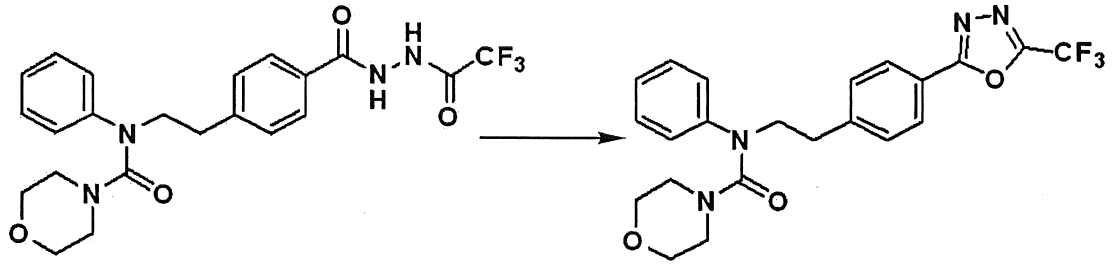
Hỗn hợp của metyl 4-(2-(N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)etyl)benzoat (0,971 g, 2,636 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (2,490 ml, 52,726 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)phenetyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,746 g, 76,8%).

Bước 4: N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)phenetyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)phenetyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,746 g, 2,024 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,560 ml, 4,048 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,316 ml, 1,822 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)phenetyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,817 g, 86,9%).

Bước 5: Hợp chất 21348



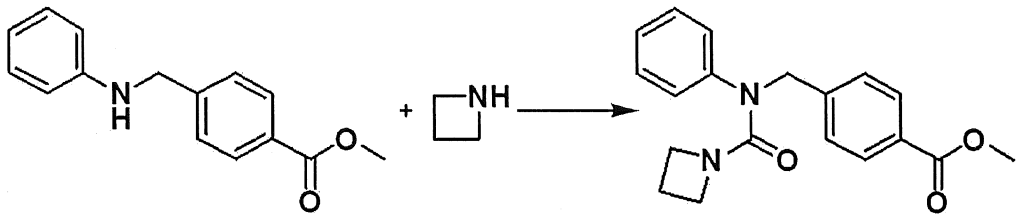
Hỗn hợp của N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)phenetyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,431 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,154 g, 0,646 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ

kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenetyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,178 g, 92,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 4H), 3,19 - 3,11 (m, 4H), 3,03 - 2,94 (m, 2H); LRMS(ES) m/z 447,21(M^++1).

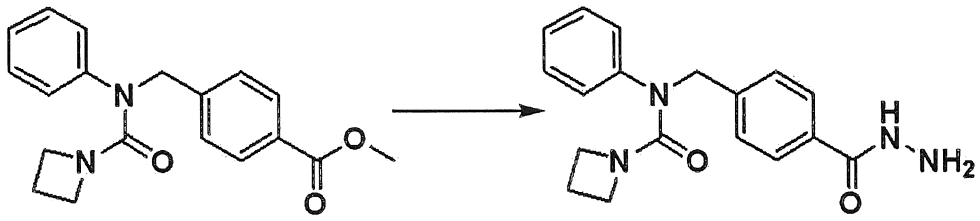
Ví dụ 20. Hợp chất 21349: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-phenylazetidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



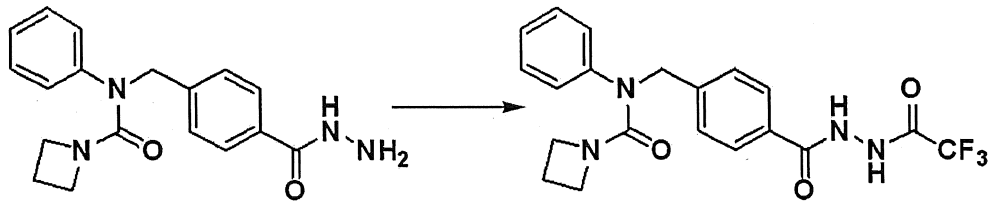
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,151 ml, 12,433 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,307 g, 1,036 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với azetidin hydroclorua (0,213 g, 2,279 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-phenylazetidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,242 g, 36,0%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylazetidin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-phenylazetidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,242 g, 0,746 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,705 ml, 14,921 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng metanol (5 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng metanol, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylazetidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,175 g, 72,5%).

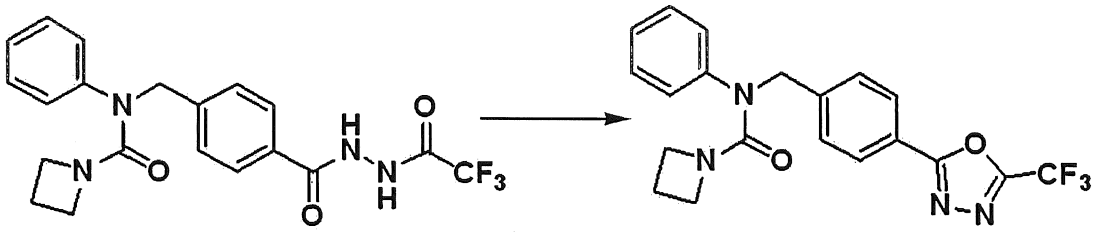
Bước 3: N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)azetidin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylazetidin-1-cacboxamit (0,175 g, 0,541 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,149 ml, 1,081 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,084 ml, 0,487 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-

trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)azetidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,210 g, 92,4%).

Bước 4: Hợp chất 21349

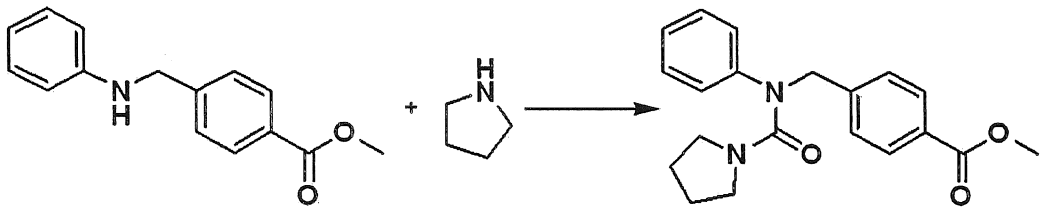


Hỗn hợp của N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)azetidin-1-cacboxamit (0,210 g, 0,500 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,179 g, 0,749 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,140 g, 69,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,44 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,59 (t, 4H, J = 7,6 Hz), 1,99 (dq, 2H, J = 8,5, 7,6 Hz); LRMS (ES) m/z 403,23 (M^++1).

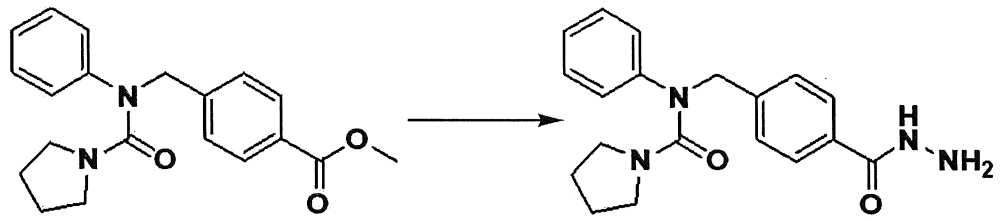
Ví dụ 21. Hợp chất 21350: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-phenylpyrolidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,151 ml, 12,433 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,307 g, 1,036 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với pyrolidin (0,190 ml, 2,279 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-phenylpyrolidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,713 g, 101,7%).

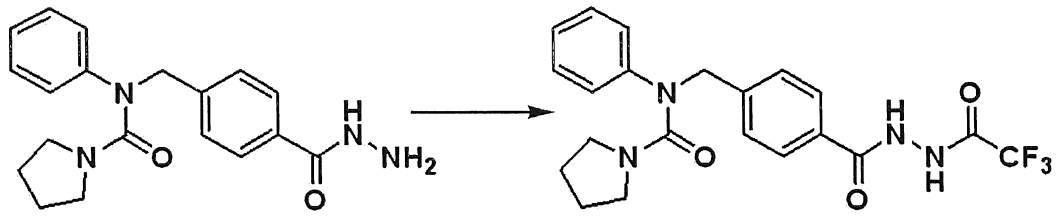
Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpyrolidin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-phenylpyrolidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,713 g, 2,107 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,990 ml, 42,138 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh

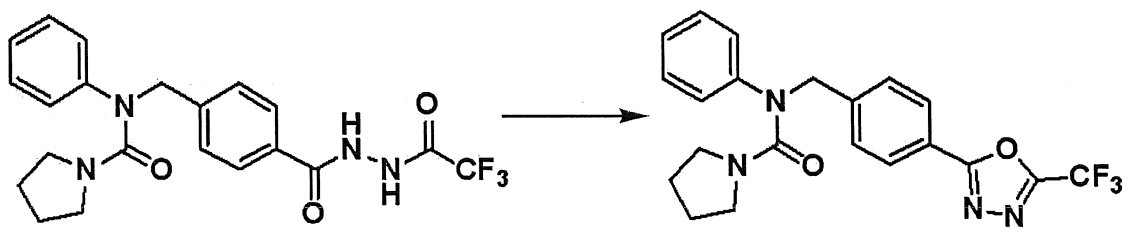
chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,282 g, 39,6%).

Bước 3: N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpyrolidin-1-cacboxamit (0,282 g, 0,834 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,230 ml, 1,667 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,130 ml, 0,750 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,335 g, 92,5%).

Bước 4: Hợp chất 21350



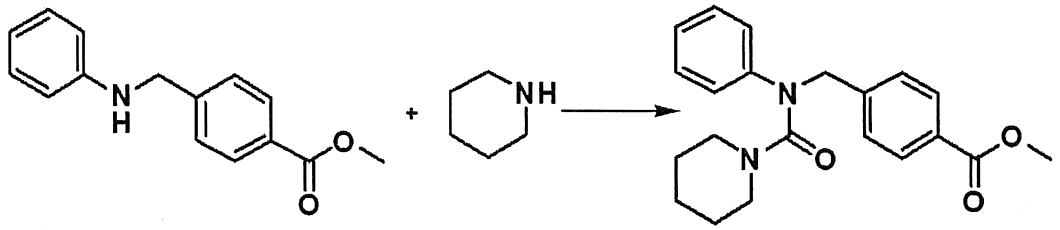
Hỗn hợp của N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,335 g, 0,771 mmol) được sản xuất ở

bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,276 g, 1,157 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,235 g, 73,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,49 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,27 (dd, 2H, J = 8,4, 7,4 Hz), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 4H), 1,78 - 1,65 (m, 4H); LRMS(ES) m/z 417,31(M^++1).

Ví dụ 22. Hợp chất 21351: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit

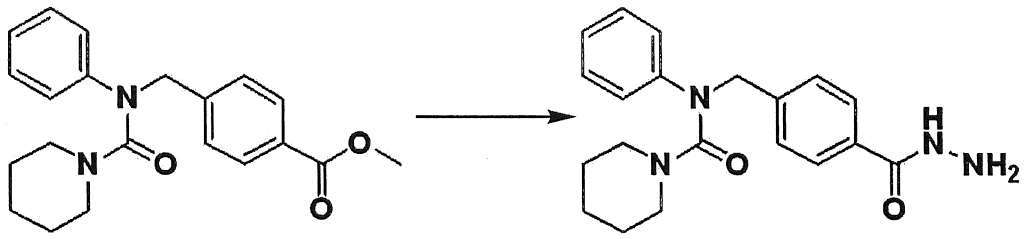
Bước 1: Metyl 4-((N-phenylpiperidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,151 ml, 12,433 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,307 g, 1,036 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với piperidin (0,225 ml, 2,279 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được

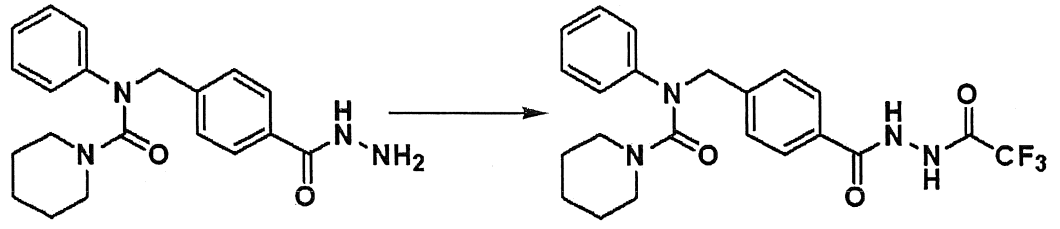
cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-phenylpiperidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,739 g, 101,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-phenylpiperidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,739 g, 2,096 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,979 ml, 41,915 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,379 g, 51,3%).

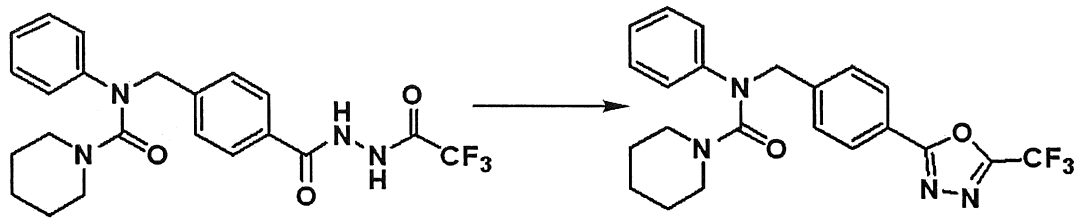
Bước 3: N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-1-cacboxamit (0,379 g, 1,076 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,297 ml, 2,151

mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,168 ml, 0,968 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,435 g, 90,2%).

Bước 4: Hợp chất 21351

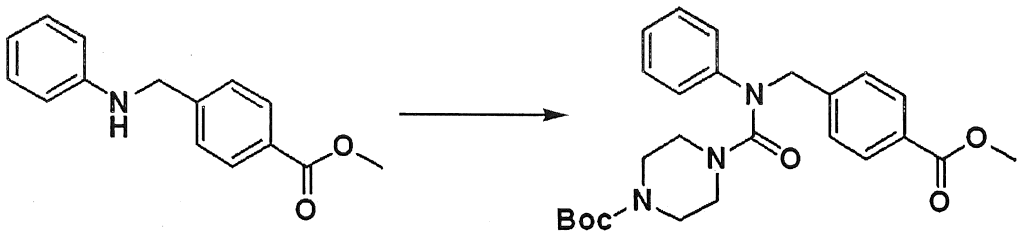


Hỗn hợp của N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit (0,435 g, 0,970 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,347 g, 1,455 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,324 g, 77,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,13 - 7,00 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,36 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 431,04 (M^+ + 1).

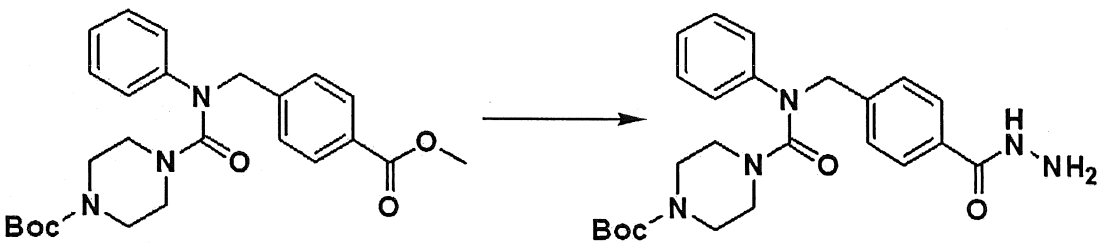
Ví dụ 23. Hợp chất 21352: Tert-butyl 4-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat

Bước 1: Tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



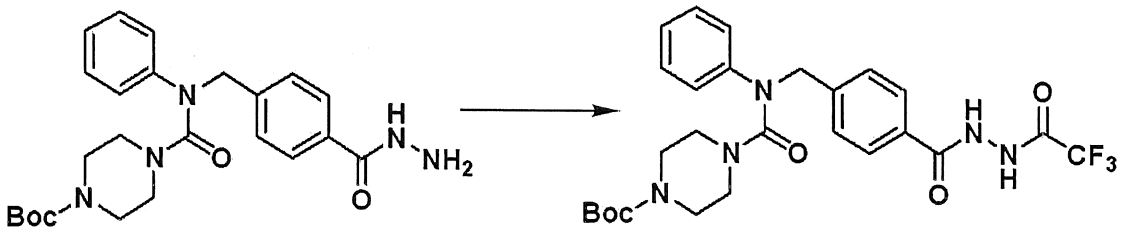
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (2,000 g, 8,289 mmol) trong diclorometan (100 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (1,968 g, 6,631 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (7,238 ml, 41,444 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, treated ở cùng nhiệt độ với tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (1,853 g, 9,947 mmol), được khuấy bổ sung trong 2 giờ, và được dừng phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150 ml, 10 phút stirring). Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (3,700 g, 98,4%).

Bước 2: Tert-butyl 4-((4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



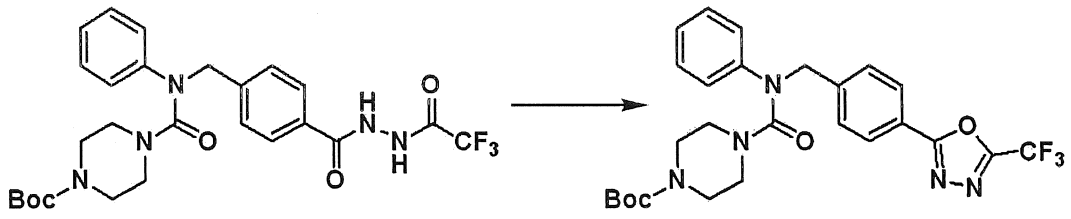
Tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (2,500 g, 5,512 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (5,358 ml, 110,244 mmol) trong etanol (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 4-((4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (1,220 g, 48,8%).

Bước 3: Tert-butyl 4-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (2,250 g, 4,961 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,555 ml, 4,465 mmol) và trietylamin (1,032 ml, 7,441 mmol) trong diclorometan (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50-100%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 4-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (1,440 g, 52,8%).

Bước 4: Hợp chất 21352

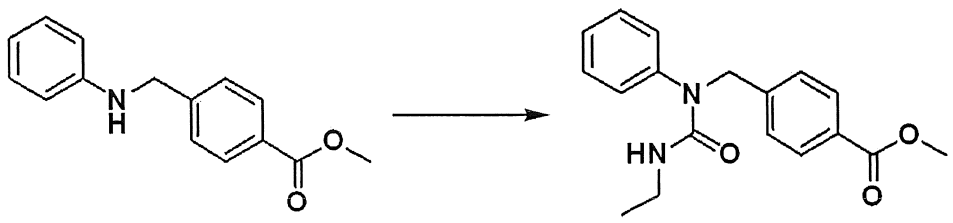


Tert-butyl 4-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (1,100 g, 2,002 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,715 g, 3,002 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-30%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 4-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,776 g, 72,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,33 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,95 (s, 2H), 3,24 (s, 8H), 1,44 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 530,7 (M - 1).

Ví dụ 24. Hợp chất 21353: 3-Etyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

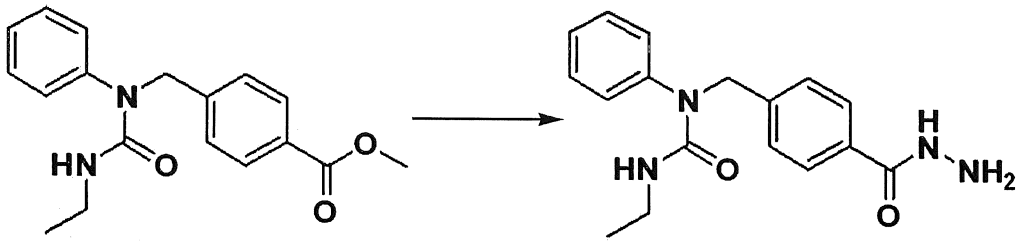
Bước 1: Metyl 4-((3-etyl-1-phenylureido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với triphosgen (0,492 g, 1,658 mmol)

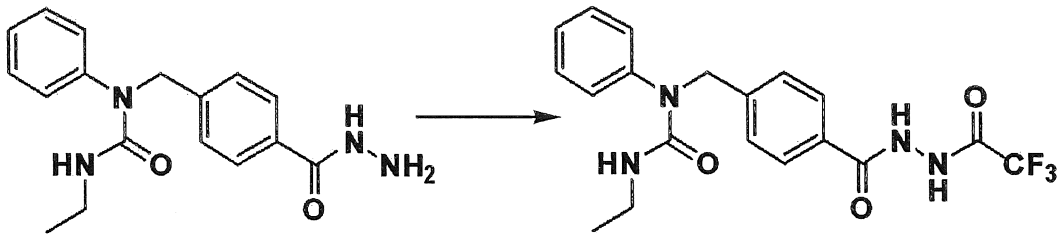
và N,N-diisopropyletylamin (1,339 g, 10,361 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((3-etyl-1-phenylureido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,413 g, 63,8%).

Bước 2: 3-Etyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure



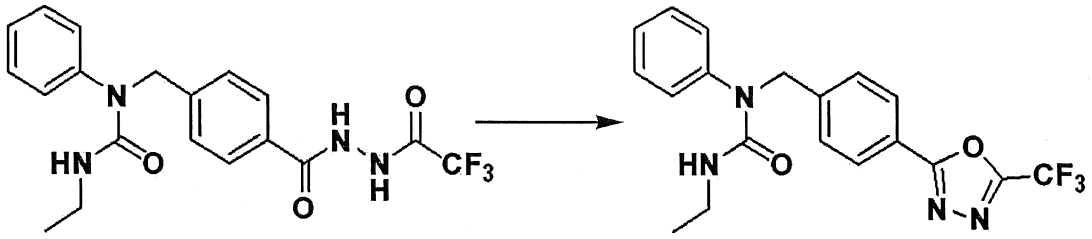
Metyl 4-((3-etyl-1-phenylureido)metyl)benzoat (0,413 g, 1,322 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,285 ml, 26,443 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 60-100%) để thu được hợp chất mong muốn 3-etyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,232 g, 56,2%).

Bước 3: 3-Etyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure



Dung dịch 3-etyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure (0,232 g, 0,743 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,154 ml, 1,114 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,083 ml, 0,668 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 3-etyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,119 g, 39,2%).

Bước 4: Hợp chất 21353



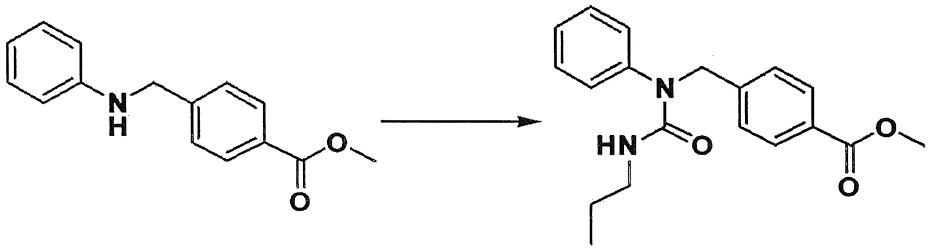
3-Etyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure (0,119 g, 0,291 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,104 g, 0,437 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%)

để thu được hợp chất mong muốn 3-etyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,026 g, 22,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (brs, 1H), 3,28 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

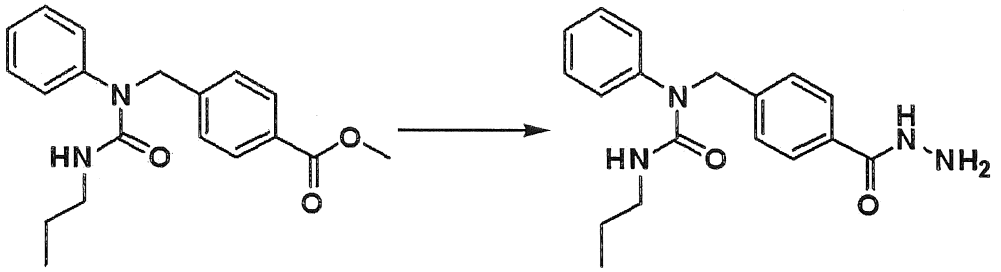
Ví dụ 25. Hợp chất 21354: 1-Phenyl-3-propyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

Bước 1: Metyl 4-((1-phenyl-3-propylureido)metyl)benzoat



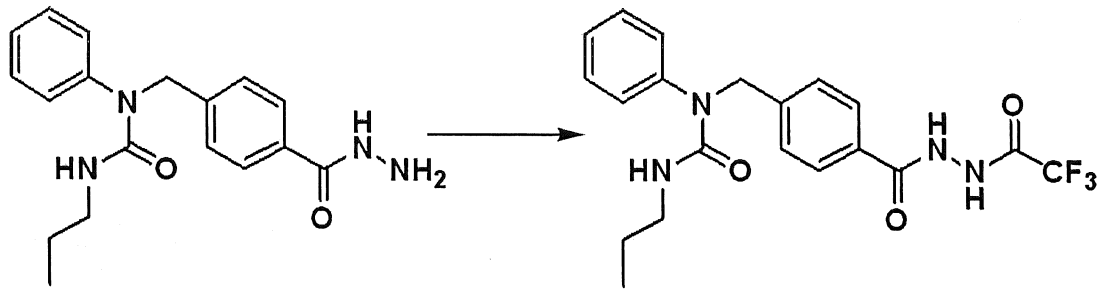
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,492 g, 1,658 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,339 g, 10,361 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với propylamin (0,204 ml, 2,487 mmol), và được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1-phenyl-3-propylureido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,622 g, 92,0%).

Bước 2: 1-(4-(Hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenyl-3-propylure



Metyl 4-((1-phenyl-3-propylureido)metyl)benzoat (0,622 g, 1,906 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,852 ml, 38,113 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 40-100%) để thu được hợp chất mong muốn 1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenyl-3-propylure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,570 g, 91,6%).

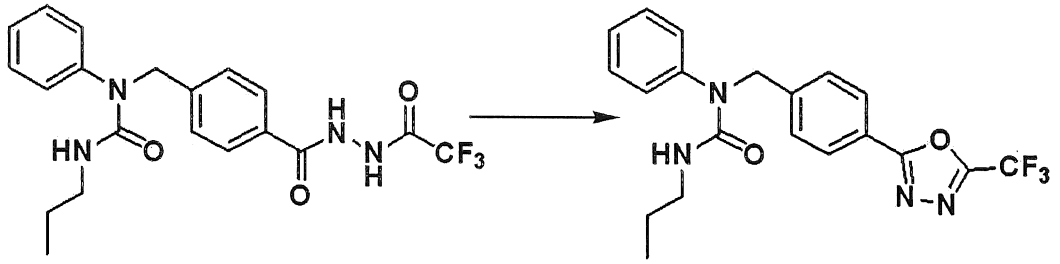
Bước 3: 1-Phenyl-3-propyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure



Dung dịch 1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenyl-3-propylure (0,570 g, 1,746 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,363 ml, 2,619 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,195 ml, 1,572 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh

chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 1-phenyl-3-propyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,215 g, 29,1%).

Bước 4: Hợp chất 21354

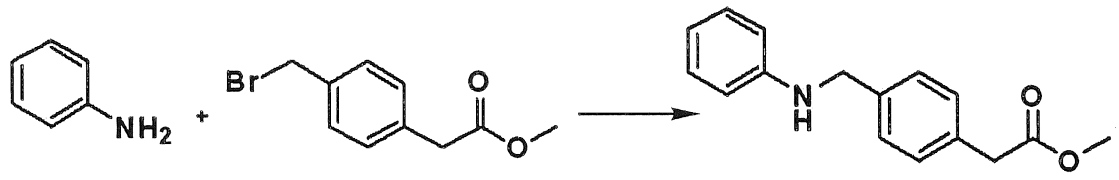


1-Phenyl-3-propyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure (0,215 g, 0,509 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,182 g, 0,763 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn 1-phenyl-3-propyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,007 g, 3,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (brs, 1 H),3,20 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 1,49 - 1,42 (m, 2H), 0,86 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

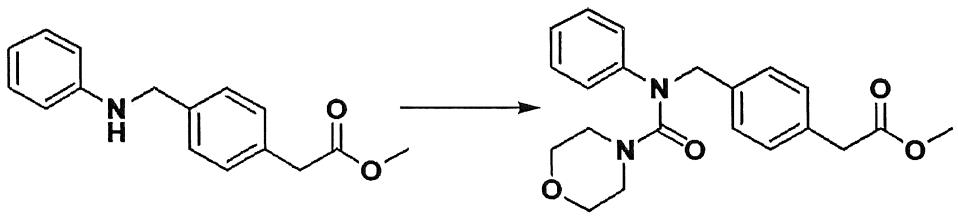
Ví dụ 26. Hợp chất 21355: N-phenyl-N-(4-((5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 2-(4-((phenylamino)metyl)phenyl)axetat



Dung dịch anilin (1,471 ml, 16,107 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,966 g, 24,160 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 2-(4-(bromometyl)phenyl)axetat (4,307 g, 17,717 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 ml, khuấy 30 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 2-(4-((phenylamino)metyl)phenyl)axetat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,710 g, 41,6%).

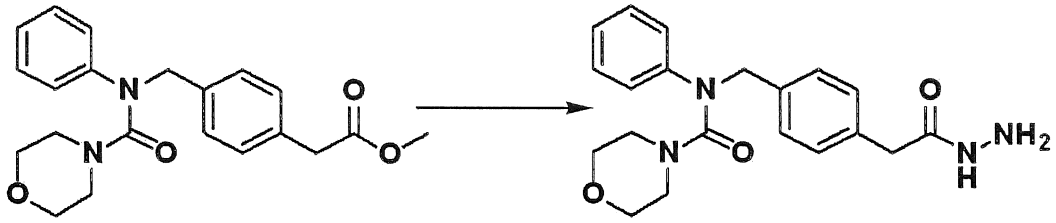
Bước 2: Metyl 2-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)axetat



Metyl 2-(4-((phenylamino)metyl)phenyl)axetat (1,710 g, 6,697 mmol) được sản xuất ở bước 1, morpholin-4-cacbonyl clorua (1,172 ml, 10,046 mmol), N,N-diisopropyletylamin (2,339 ml, 13,395 mmol) và N,N-dimetylaminopyridin (DMAP) (0,082 g, 0,670 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong toluen (50 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 48 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột

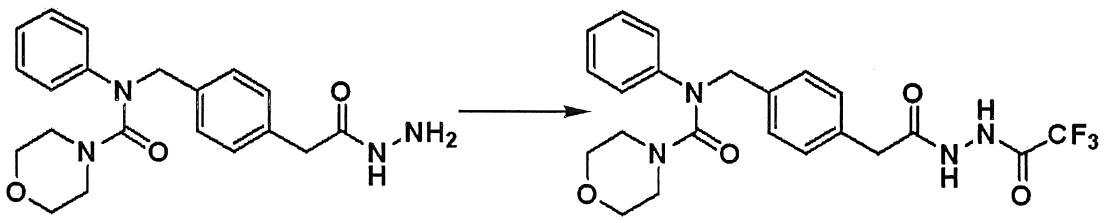
40 g; etyl axetat/hexan = 30-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 2-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)axetat dưới dạng dầu màu nâu (2,110 g, 85,5%).

Bước 3: N-(4-(2-hydrazinyl-2-oxoetyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Metyl 2-(4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)phenyl)axetat (1,000 g, 2,714 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (2,638 ml, 54,284 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-hydrazinyl-2-oxoetyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,693 g, 69,3%).

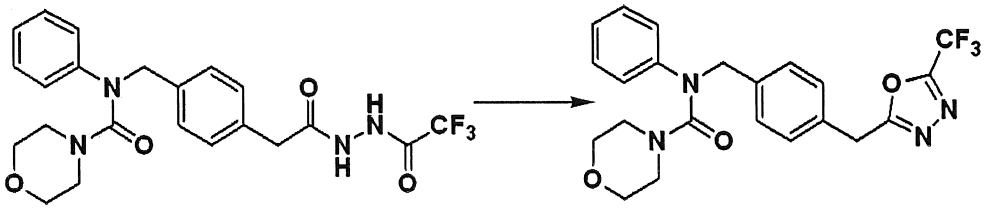
Bước 4: N-(4-(2-oxo-2-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazinyl)etyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(2-hydrazinyl-2-oxoetyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,693 g, 1,881 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,391 ml, 2,821 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit

trifloaxetic (0,210 ml, 1,693 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-oxo-2-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazinyl)etyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,404 g, 46,2%).

Bước 5: Hợp chất 21355

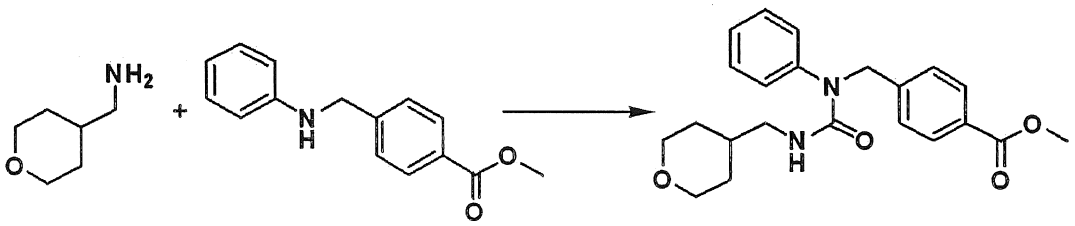


N-(4-(2-oxo-2-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazinyl)etyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,431 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,154 g, 0,646 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-((5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,043 g, 22,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 7,13 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,08 (dd, 2H, J = 8,5, 1,0 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,49 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,25 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 447,5 (M^+ + 1).

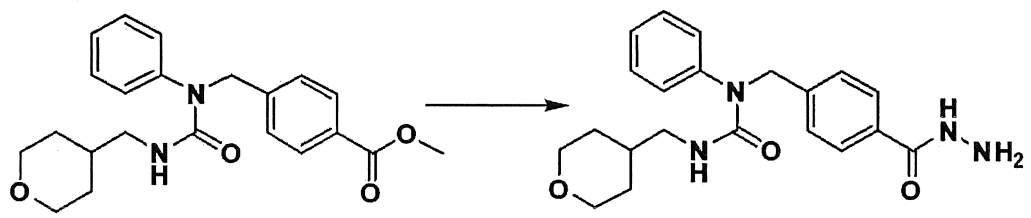
Ví dụ 27. Hợp chất 21357: 1-Phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

Bước 1: Metyl 4-((1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)ureido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,244 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,101 ml, 6,218 mmol) và triphosgen (0,295 g, 0,995 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (0,162 ml, 1,368 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)ureido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,447 g, 94,0%).

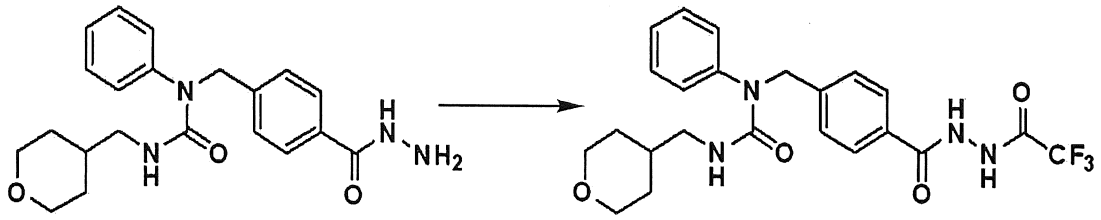
Bước 2: 1-(4-(Hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)ure



Hỗn hợp của metyl 4-((1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)ureido)metyl)benzoat (0,447 g, 1,169 mmol) được sản xuất ở bước 1 và

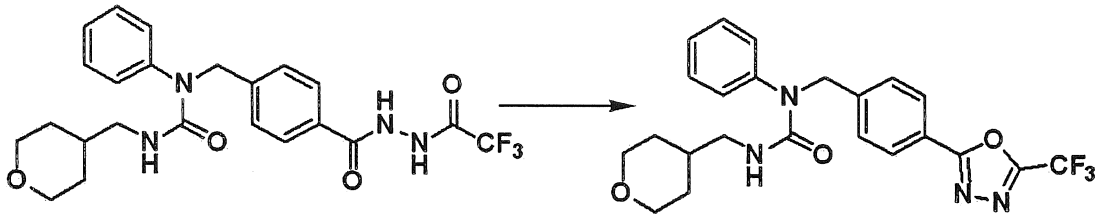
hydrazin monohydrat (0,552 ml, 11,687 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn 1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)ure (0,440 g, 98,4%, dầu không màu).

Bước 3: 1-Phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure



Dung dịch 1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)ure (0,436 g, 1,140 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,143 ml, 1,026 mmol) và trietylamin (0,237 ml, 1,710 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,349 g, 64,0%).

Bước 4: Hợp chất 21357

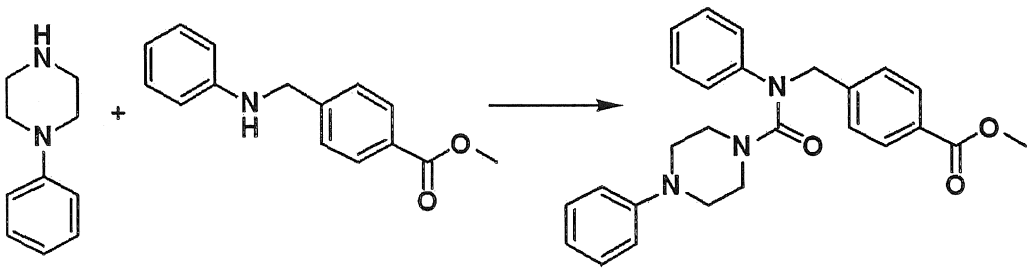


Hỗn hợp của 1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure (0,349 g, 0,729 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,226 g, 0,948 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 1-phenyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,200 g, 59,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 8,03 (m, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,42 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,97 (dd, 2H, J = 11,0, 3,3 Hz), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 3,13 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,54 - 1,51 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 461,2 (M^++1).

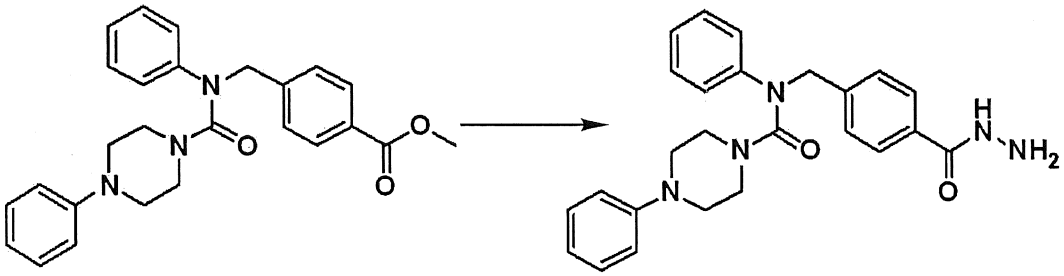
Ví dụ 28. Hợp chất 21358: N,4-diphenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N,4-diphenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,244 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,101 ml, 6,218 mmol) và triphosgen (0,295 g, 0,995 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-phenylpiperazin (0,215 ml, 1,368 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N,4-diphenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,450 g, 84,2%).

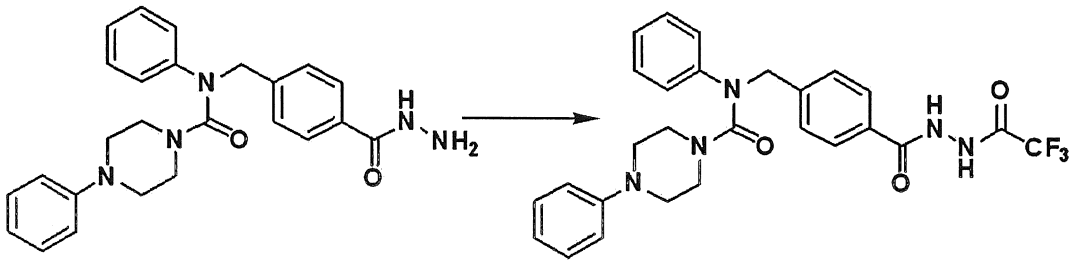
Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N,4-diphenylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N,4-diphenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,450 g, 1,048 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,495 ml, 10,477 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc,

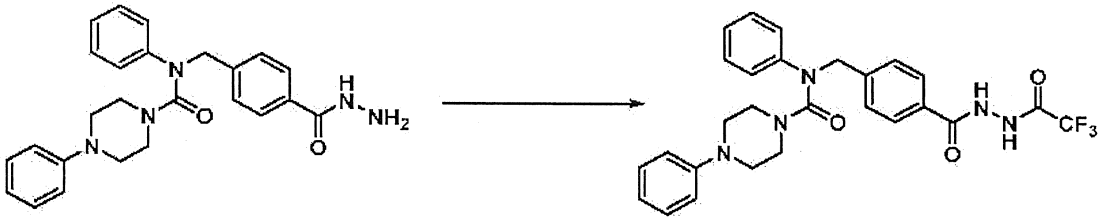
và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N,4-diphenylpiperazin-1-cacboxamit (0,450 g, 100,0%, Dầu không màu)

Bước 3: N,4-diphenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N,4-diphenylpiperazin-1-cacboxamit (0,450 g, 1,048 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,131 ml, 0,943 mmol) và trietylamin (0,218 ml, 1,572 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N,4-diphenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,195 g, 35,4%).

Bước 4: Hợp chất 21358



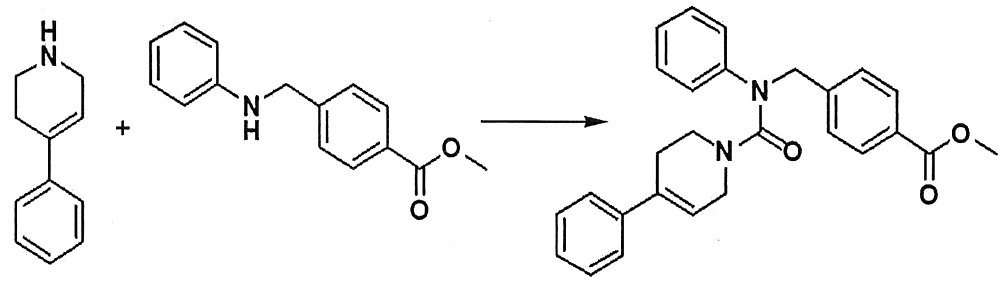
Hỗn hợp của N,4-diphenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,195 g, 0,371 mmol) được sản xuất ở

bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,115 g, 0,482 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N,4-diphenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,100 g, 53,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,35 - 7,23 (m, 4H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,91 - 6,85 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 4H), 3,00 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 508,2 (M^++1).

Ví dụ 29. Hợp chất 21359: N,4-diphenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit

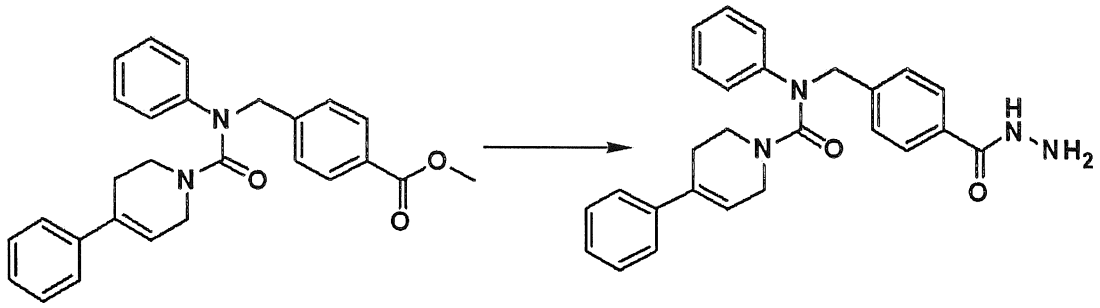
Bước 1: Metyl 4-((N,4-diphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,244 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,083 ml, 6,218 mmol) và triphosgen (0,295 g, 0,995 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (0,268 g, 1,368 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng

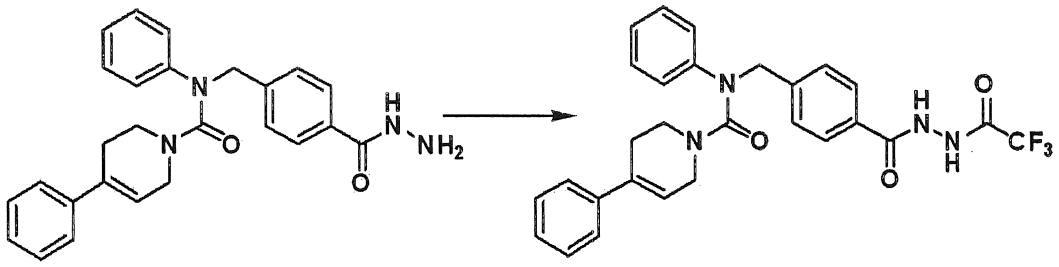
diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N,4-diphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,237 g, 44,7%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N,4-diphenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit



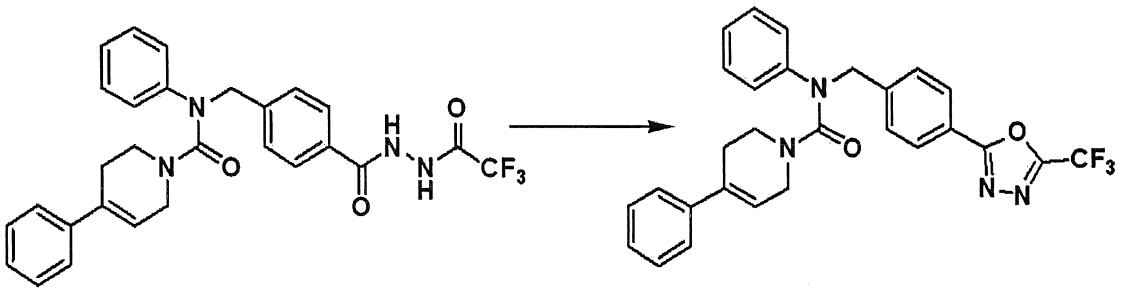
Hỗn hợp của metyl 4-((N,4-diphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,237 g, 0,556 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,262 ml, 5,557 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N,4-diphenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit (0,230 g, 97,0%, dầu không màu).

Bước 3: N,4-diphenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N,4-diphenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit (0,230 g, 0,539 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,068 ml, 0,485 mmol) và trietylamin (0,112 ml, 0,809 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N,4-diphenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,222 g, 78,8%).

Bước 4: Hợp chất 21359



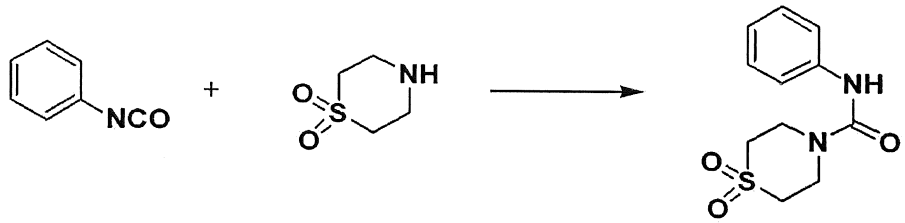
Hỗn hợp của N,4-diphenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit (0,222 g, 0,425 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,132 g, 0,552 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối,

được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N,4-diphenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,120 g, 56,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 - 7,23 (m, 7H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 3,54 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,33 (s, 2H); LRMS(ES) m/z 505,2(M^++1).

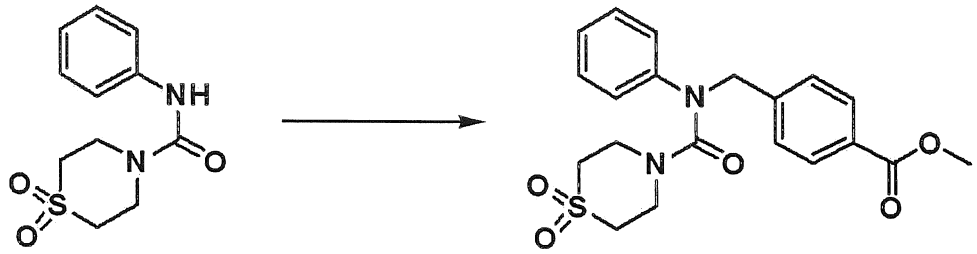
Ví dụ 30. Hợp chất 21360: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



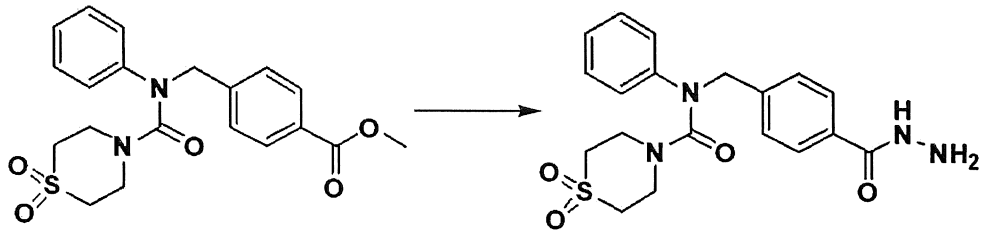
Dung dịch thiomorpholin dioxit (5,592 g, 41,370 mmol) trong dietylete (100 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với phenylisoxyanat (4,480 g, 37,609 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (9,200 g, 96,2%).

Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,932 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,220 g, 5,505 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,171 g, 5,112 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,830 g, 52,4%).

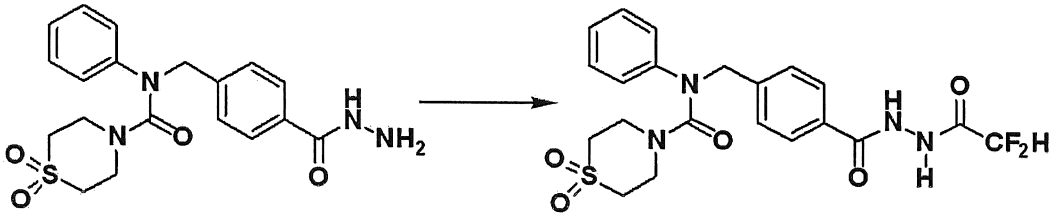
Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,830 g, 2,062 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (2,005 ml, 41,246 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô

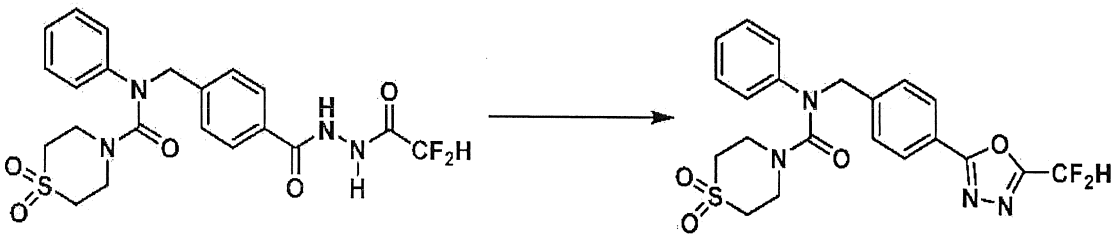
(magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,693 g, 83,5%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,127 g, 0,316 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,037 ml, 0,284 mmol) và trietylamin (0,066 ml, 0,473 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,107 g, 70,6%).

Bước 5: Hợp chất 21360

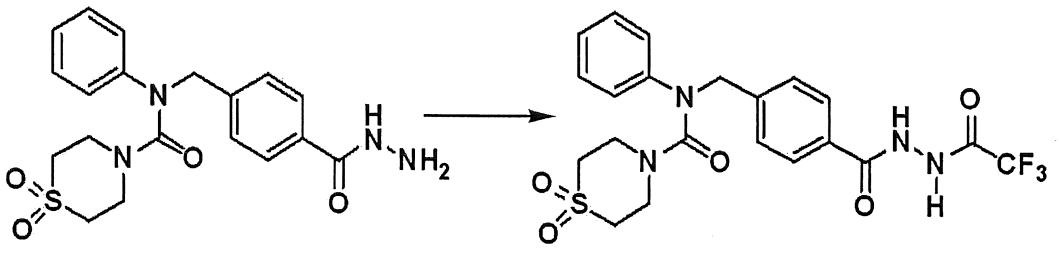


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,107 g, 0,223 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,069 g, 0,289 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,068 g, 66,0%).

^{1}H NMR [400 MHz, DMSO-d_6 (DMSO: dimetyl sunfoxit)] δ 7,95 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,53 (d, 1 H, J = 102,6 Hz), 7,54 (d, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,34 (t, 3 H, J = 8,3 Hz), 7,27 (m, 2 H), 7,13 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,57 (s, 4 H), 2,93 (s, 4 H);LRMS (ES) m/z 463,0 (M^+ + H).

Ví dụ 31. Hợp chất 21361: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

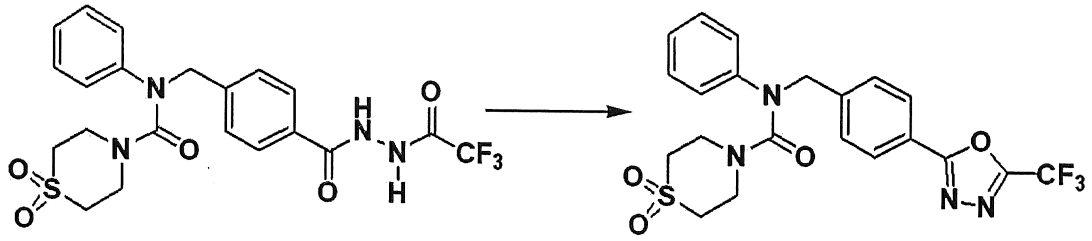
Bước 1: N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,690 g, 1,714 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 30 và trietylamin (0,356 ml, 2,572 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,215 ml, 1,543 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,783 g, 91,6%).

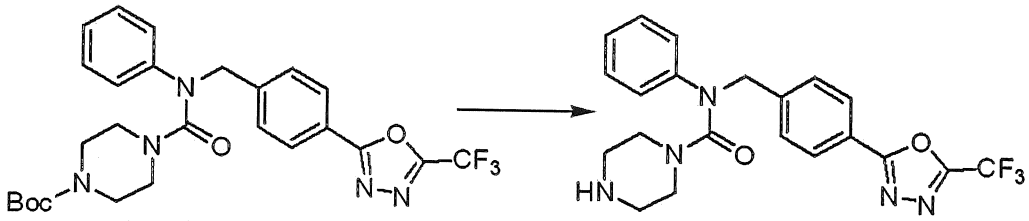
Bước 2: Hợp chất 21361



Hỗn hợp của N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,440 g, 0,883 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,273 g, 1,147 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,350 g, 82,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,33 (t, 3 H, J = 8,4 Hz), 7,25 (dd, 2 H, J = 8,6, 1,2 Hz), 7,12 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 4,95 (s, 2 H), 3,59 (s, 4 H), 2,93 (s, 4 H); LRMS (ES) m/z 481,2 (M^+ + 1).

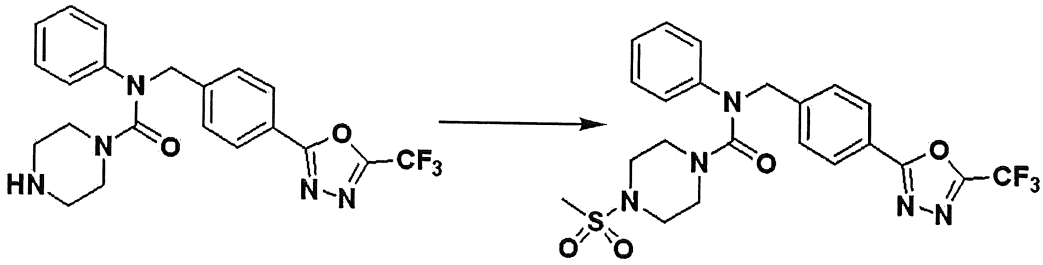
Ví dụ 32. Hợp chất 21362: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch tert-butyl 4-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,776 g, 1,460 mmol) được sản xuất ở ví dụ 23 và TFA (2,234 ml, 29,198 mmol) trong diclorometan (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit mà không cần tinh chế thêm (0,600 g, 95,3%, dầu màu vàng nhạt).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8,03 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,08 - 7,06 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,26 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,69 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,08 (brs, 1H).

Ví dụ 33. Hợp chất 21363: 4-(Metylsunfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

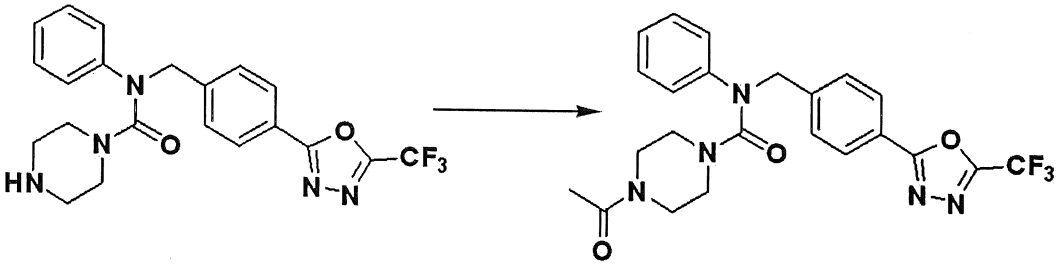


Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,100 g, 0,232 mmol) được sản xuất ở ví dụ 32 và trietylamin (0,048 ml, 0,348 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt

độ phòng với metansunfonyl clorua (0,020 ml, 0,255 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-80%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(metylsunfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,112 g, 94,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,92 (s, 2H), 3,35 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,02 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 2,72 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 510,2 (M^+ + H).

Ví dụ 34. Hợp chất 21364: 4-Axetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

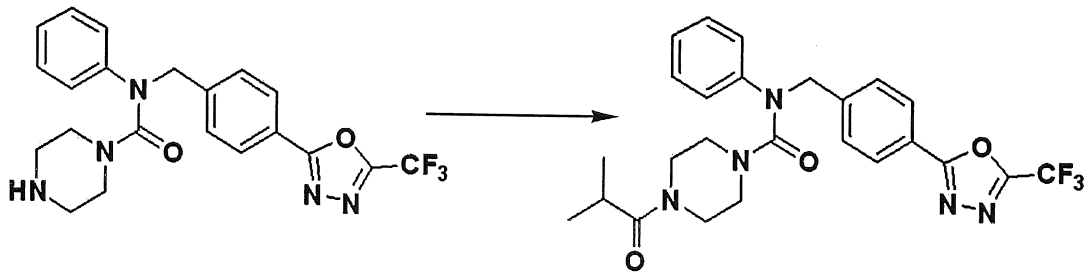


Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,050 g, 0,116 mmol) được sản xuất ở ví dụ 32 và trietylamin (0,032 ml, 0,232 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetylclorua (0,010 ml, 0,139 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được hợp chất mong muốn 4-axetyl-N-phenyl-

N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,043 g, 78,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d,, 2H J = 8,3 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,07 - 7,05 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 8H), 2,04 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 474,2 (M^+ + H).

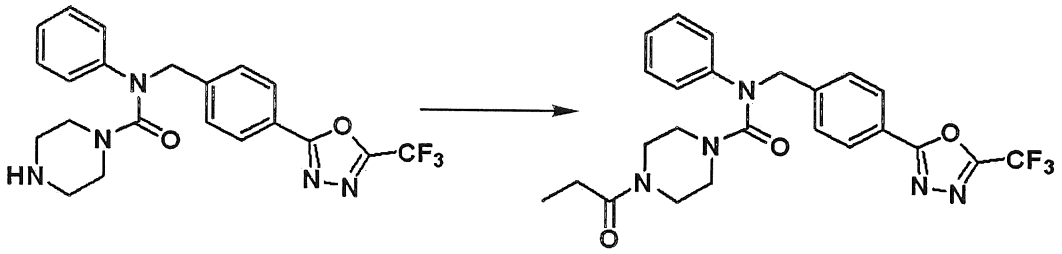
Ví dụ 35. Hợp chất 21365: 4-Isobutyryl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,050 g, 0,116 mmol) được sản xuất ở ví dụ 32 và trietylamin (0,032 ml, 0,232 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với propionyl clorua (0,014 ml, 0,139 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-isobutyryl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,045 g, 77,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 - 7,05 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 4H), 3,25 (brs, 4 H), 2,71 - 2,68 (m, 1H), 1,07 (d, 6H, J = 6,8 Hz); LRMS (ESI) m/z 502,2 (M^+ + H).

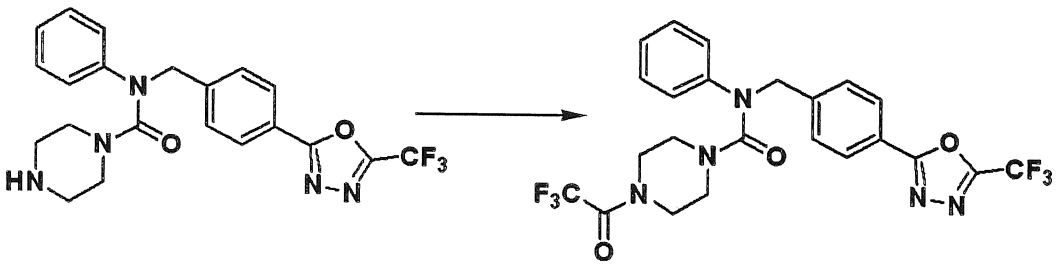
Ví dụ 36. Hợp chất 21366: N-phenyl-4-propionyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,050 g, 0,116 mmol) được sản xuất ở ví dụ 32 và trietylamin (0,032 ml, 0,232 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với isobutyryl clorua (0,013 ml, 0,139 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 40-100%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-4-propionyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,044 g, 77,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,07 - 7,05 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,35 (brs, 4 H), 3,25 (brs, 4 H), 2,29 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 1,10 (t, 3H, J = 7,4 Hz); LRMS (ESI) m/z 488,2 (M^+ + H).

Ví dụ 37. Hợp chất 21367: N-phenyl-4-(2,2,2-trifloaxetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

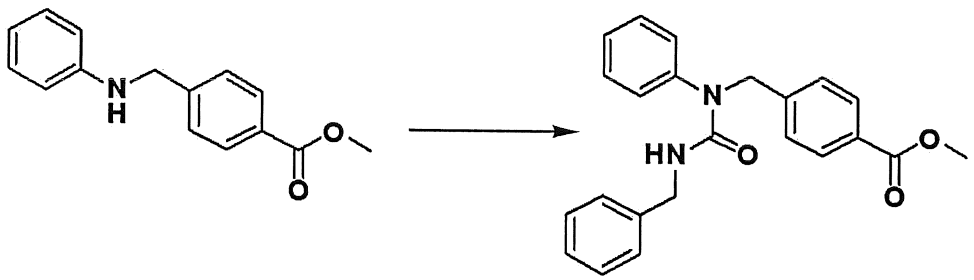


Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,050 g, 0,116 mmol) được sản xuất ở ví dụ 32 và trietylamin (0,032 ml, 0,232 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,019 ml, 0,139 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-4-(2,2,2-trifloaxetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,049 g, 80,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,33 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,48 - 3,46 (m, 2H), 3,41 - 3,40 (m, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 528,2 (M^+ + H).

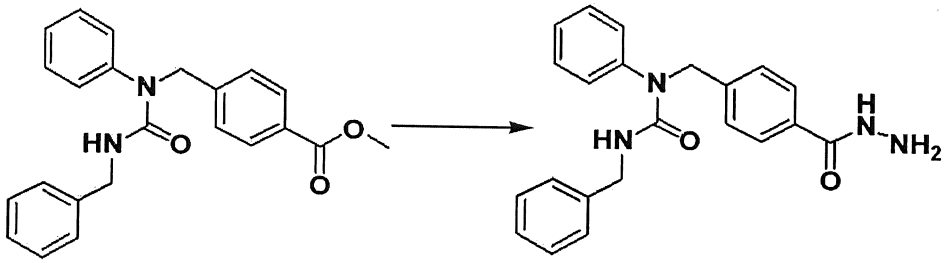
Ví dụ 38. Hợp chất 21368: 3-Benzyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

Bước 1: Metyl 4-((3-benzyl-1-phenylureido)metyl)benzoat



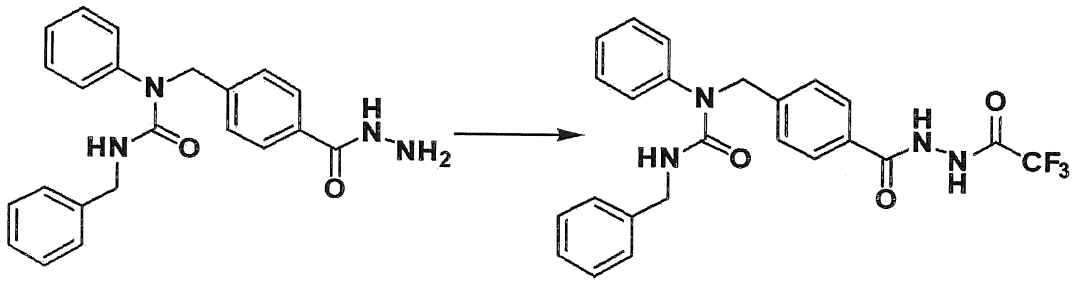
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,492 g, 1,658 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,810 ml, 10,361 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với benzylamin (0,266 g, 2,487 mmol), và được khuấy bổ sung trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((3-benzyl-1-phenylureido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,760 g, 97,9%).

Bước 2: 3-Benzyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure



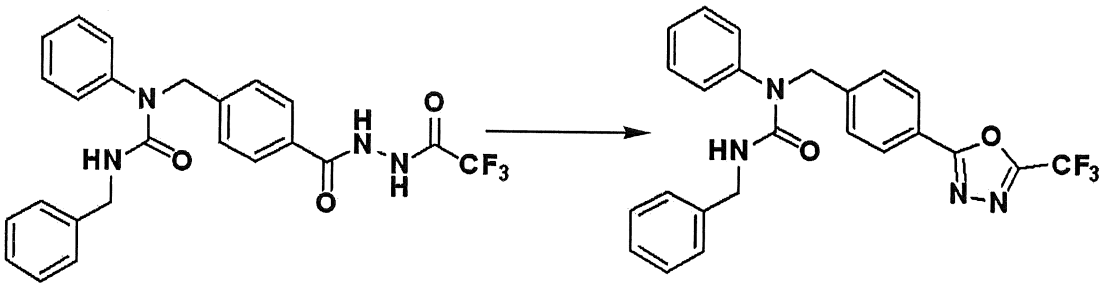
Metyl 4-((3-benzyl-1-phenylureido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,335 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,298 ml, 26,707 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 70-100%) để thu được hợp chất mong muốn 3-benzyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,144 g, 28,8%).

Bước 3: 3-Benzyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure



Dung dịch 3-benzyl-1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-1-phenylure (0,144 g, 0,385 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,080 ml, 0,577 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,043 ml, 0,346 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-70%) để thu được hợp chất mong muốn 3-benzyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,135 g, 74,6%).

Bước 4: Hợp chất 21368



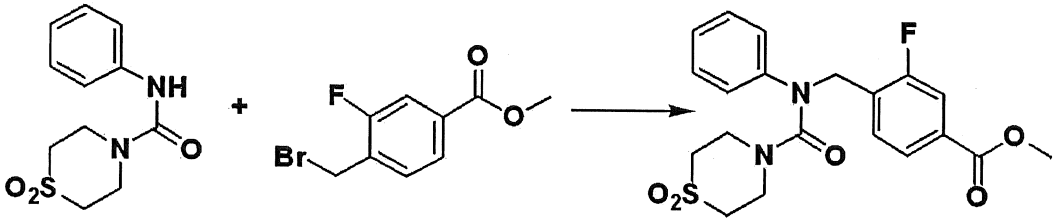
3-Benzyl-1-phenyl-1-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure (0,135 g, 0,287 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,103 g, 0,430 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 150°C trong 30 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước

được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được hợp chất mong muốn 3-benzyl-1-phenyl-1-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,059 g, 45,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 8,04 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 - 7,28 (m, 5H), 7,25 - 7,21 (m, 3H), 7,12 - 7,10 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,68 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 4,43 (d, 2H, J = 5,7 Hz); LRMS (ESI) m/z 453,2 (M^+ + H).

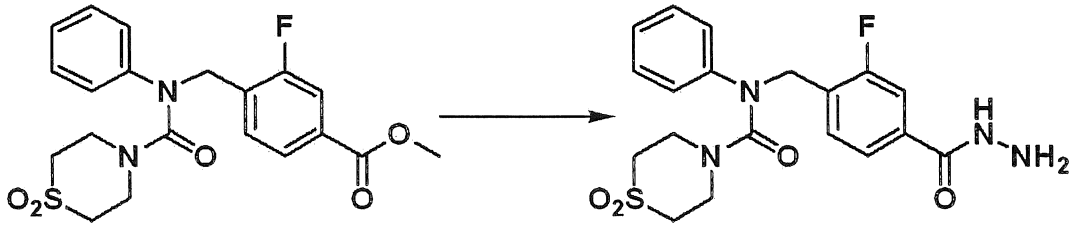
Ví dụ 39. Hợp chất 21369: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



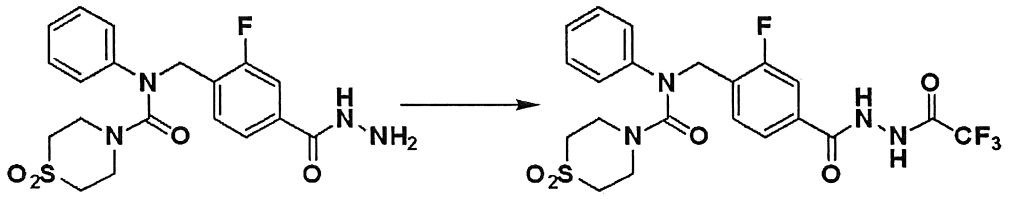
Dung dịch N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,932 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,189 g, 4,719 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được trộn ở 0°C với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,020 g, 4,129 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,240 g, 75,0%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch metyl 4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (1,240 g, 2,949 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (2,786 ml, 58,983 mmol) trong etanol (15 ml) được khuấy ở 120°C trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,240 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

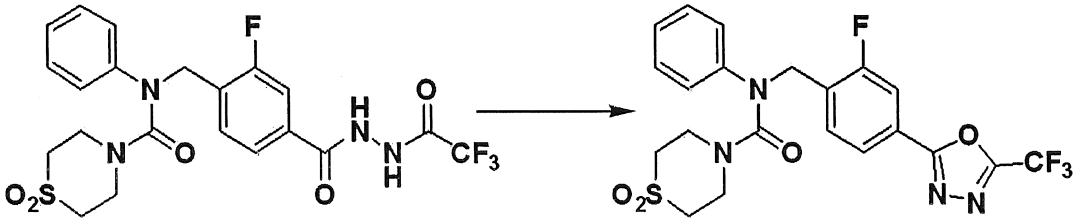
Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,615 g, 1,463 mmol) được sản xuất ở bước 2, trietylamin (0,304 ml, 2,194 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,183 ml, 1,316 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp

hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,606 g, 80,2%).

Bước 4: Hợp chất 21369

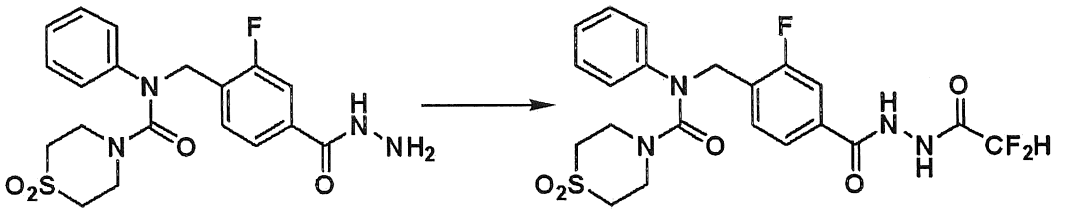


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,606 g, 1,173 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,419 g, 1,760 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng 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, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,462 g, 79,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,72 - 3,70 (m, 4H), 2,77 - 2,75 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 499,1 (M^+ + 1).

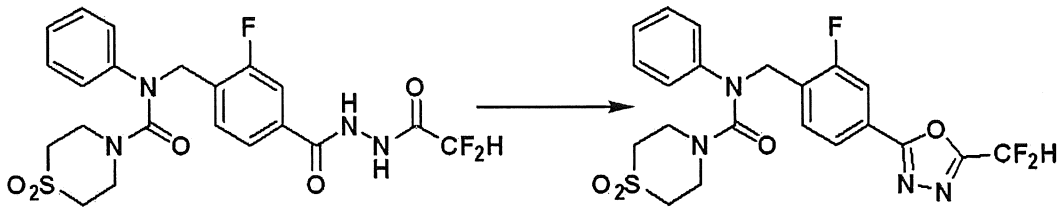
Ví dụ 40. Hợp chất 21370: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,615 g, 1,463 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 39, trietylamin (0,304 ml, 2,194 mmol) và anhydrit difloaxetic (0,164 ml, 1,316 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,462 g, 63,4%).

Bước 2: Hợp chất 21370



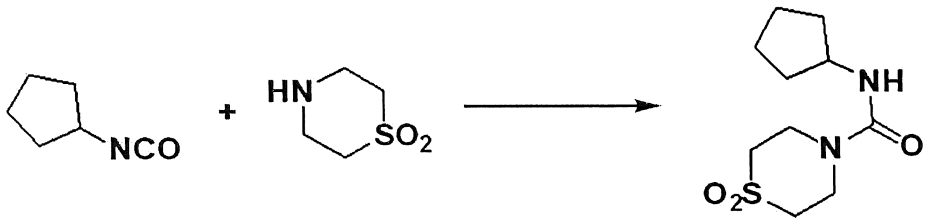
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,462 g, 0,927 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,331 g, 1,390 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 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, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp

phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,337 g, 75,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 7,03 - 6,77 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 4H), 2,77 - 2,74 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 481,1 (M^+ + 1).

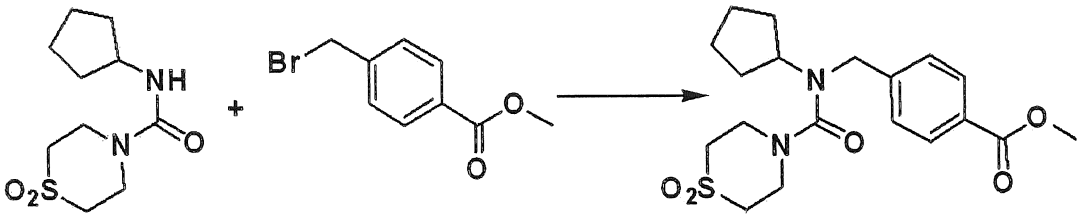
Ví dụ 41. Hợp chất 21371: N-xyclopentyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-xyclopentylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



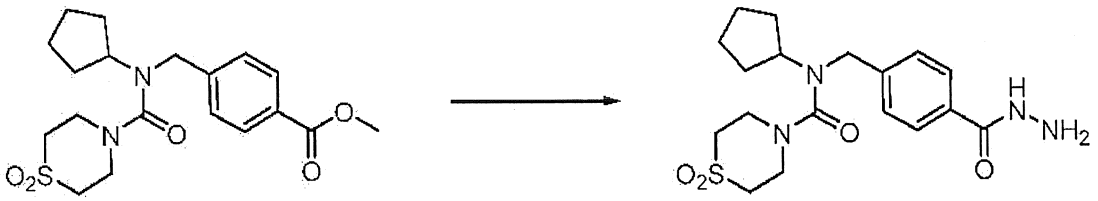
Dung dịch isoxyanatoxyclopentan (2,028 ml, 17,995 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (2,554 g, 18,895 mmol) trong dietylete (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-xyclopentylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,500 g, 56,4%).

Bước 2: Metyl 4-((N-xyclopentyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-xyclopentylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,218 mmol) được sản xuất ở bước 1 và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,461 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được trộn ở 0°C với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,307 g, 1,340 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-xyclopentyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,154 g, 32,1%).

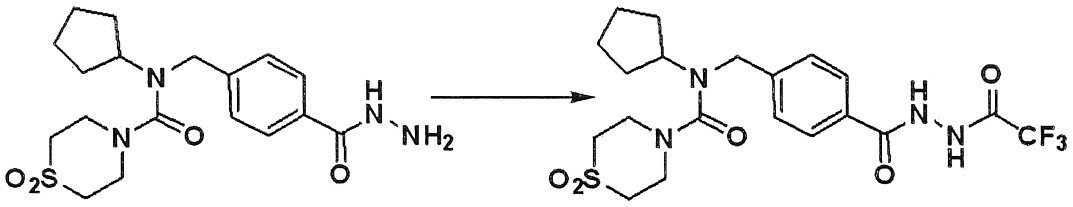
Bước 3: N-xyclopentyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-xyclopentyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,146 g, 0,370 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,350 ml, 7,402 mmol) trong etanol (3 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không, Hợp chất

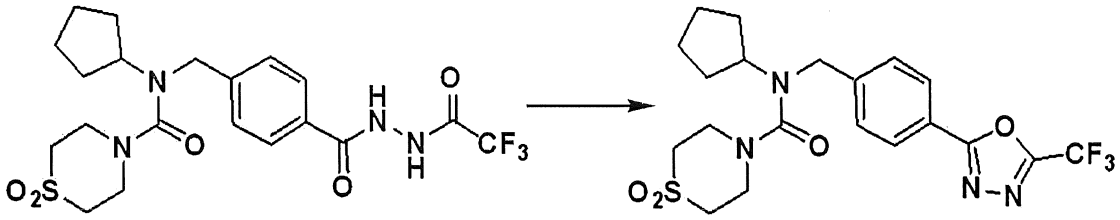
mong muốn N-xyclopentyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,148 g, 101,4%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-xyclopentyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-xyclopentyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,148 g, 0,375 mmol) được sản xuất ở bước 3, trietylamin (0,078 ml, 0,563 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,047 ml, 0,338 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (canxi clorua khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-xyclopentyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 19,0%).

Bước 5: Hợp chất 21371



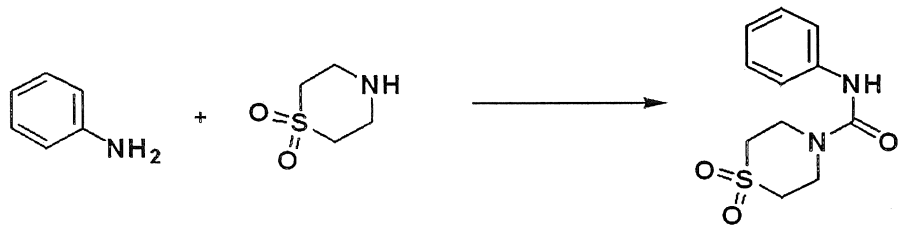
Dung dịch N-xyclopentyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,033 g, 0,067 mmol)

được sản xuất ở bước 4 và chất phản ứng Burgess (0,024 g, 0,101 mmol) trong tetrahydrofuran (0,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-xyclopentyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,027 g, 84,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, 2H, J = 8,4 Hz,), 7,41 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,06 - 4,02 (m, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 4H), 2,98 -2,95 (m, 4H), 1,95 - 1,92 (m, 2H), 1,75 - 1,76 (m, 2H), 1,61 - 1,57 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 473,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 42. Hợp chất 21372: N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

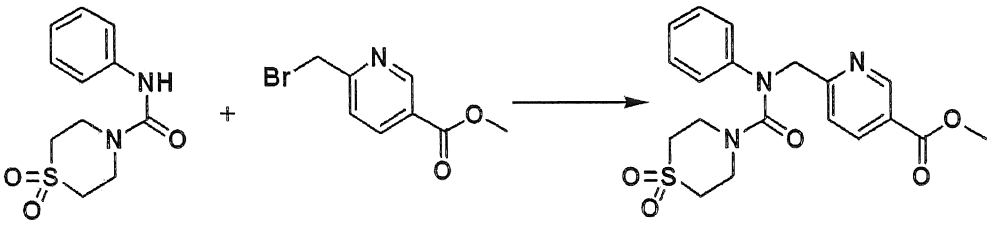
Bước 1: N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch anilin (3,000 g, 32,213 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (33,439 ml, 193,278 mmol) trong diclorometan (100 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (4,780 g, 16,107 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với thiomorpholin 1,1-dioxit (4,790 g, 35,434 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột

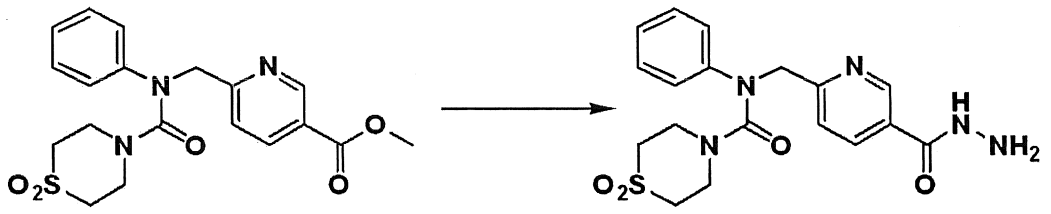
(SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 2%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (1,325 g, 16,2%).

Bước 2: Metyl 6-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



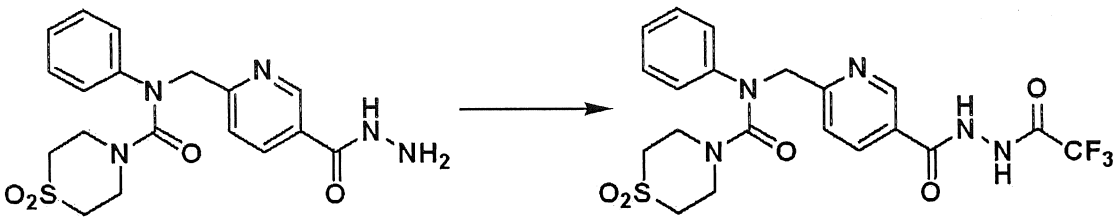
Dung dịch N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,932 mmol) được sản xuất ở bước 1 và natri hydrua (60,00%, 0,157 g, 3,932 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,905 g, 3,932 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không, Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng metanol (20 ml), Kết tủa được lọc, được rửa bằng metanol, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 6-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,816 g, 51,4%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



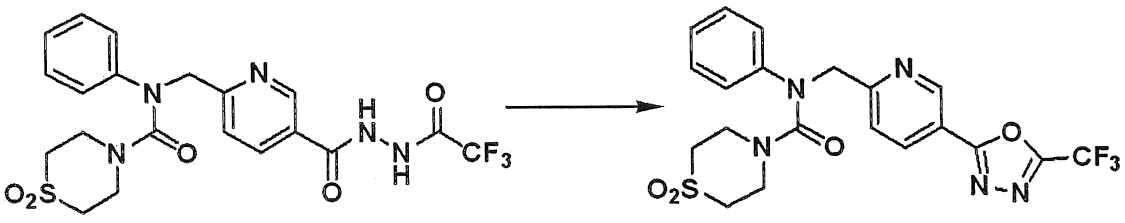
Metyl 6-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,816 g, 2,023 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,910 ml, 40,451 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng diclorometan (20 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,560 g, 68,6%).

Bước 4: N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,260 g, 0,644 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,178 ml, 1,289 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,101 ml, 0,580 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,268 g, 83,3%).

Bước 5: Hợp chất 21372

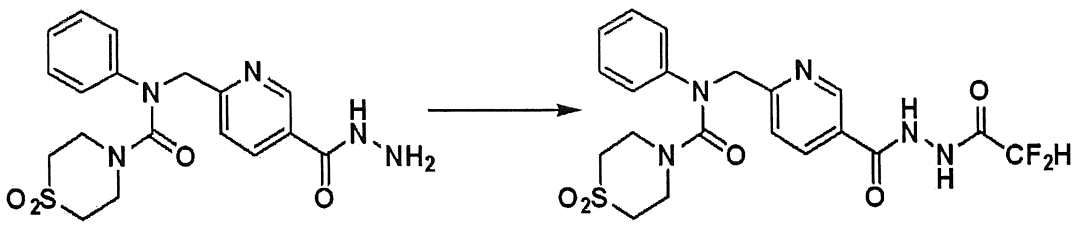


Hỗn hợp của N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,268 g, 0,537 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,192 g, 0,805 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,028 g, 10,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,36 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 3,72 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 2,94 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ES) m/z 482,37 (M^+ + 1).

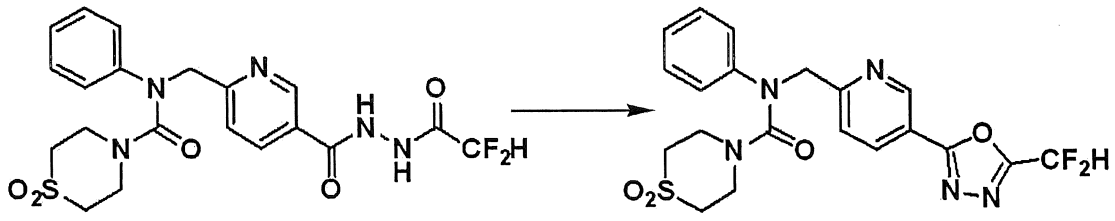
Ví dụ 43. Hợp chất 21373: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,260 g, 0,644 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 42 và trietylamin (0,178 ml, 1,289 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,087 ml, 0,580 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,156 g, 50,3%).

Bước 2: Hợp chất 21373

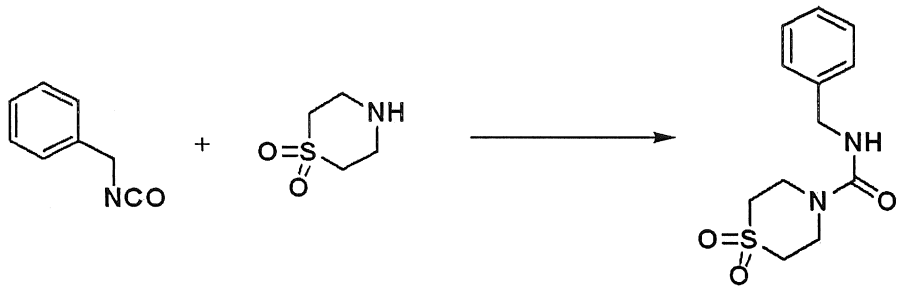


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,156 g, 0,324 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,116 g, 0,486 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,078 g, 51,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,19 (ddd, 3H, J = 6,4, 3,0, 1,6 Hz), 6,94 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,72 (dd, 4H, J = 6,9, 3,7 Hz), 2,97 - 2,90 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 464,2 (M^+ + 1).

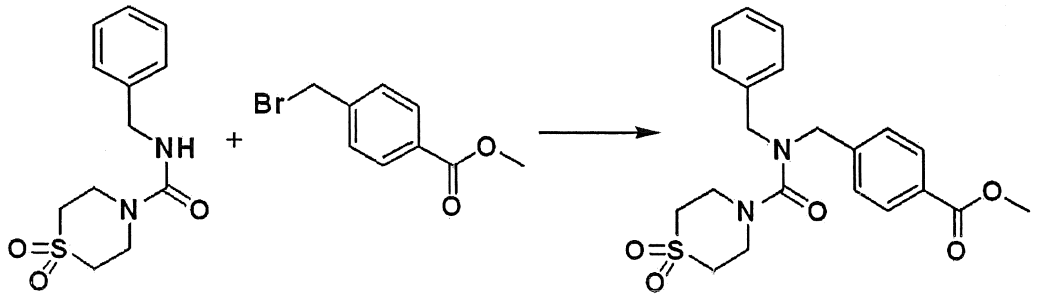
Ví dụ 44. Hợp chất 21374: N-benzyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-benzylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch (isoxyanatometyl)benzen (1,000 g, 7,510 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,015 g, 7,510 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-benzylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,769 g, 87,8%).

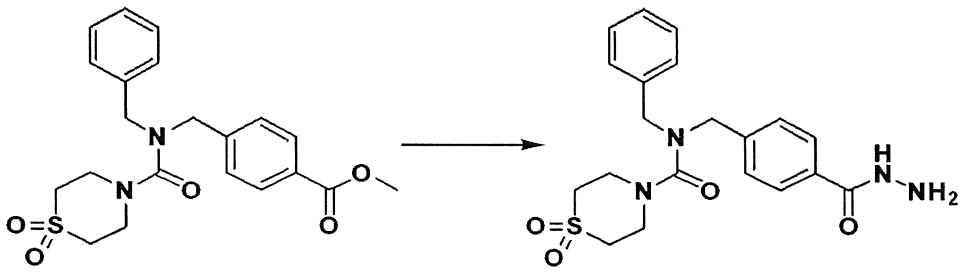
Bước 2: Metyl 4-((N-benzyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-benzylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,727 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ

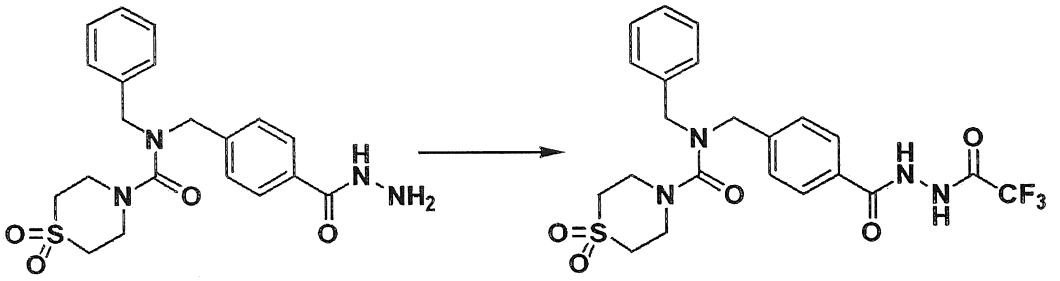
sung natri hydrua (60,00%, 0,149 g, 3,727 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,854 g, 3,727 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 50-70%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-benzyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,595 g, 102,8%).

Bước 3: N-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



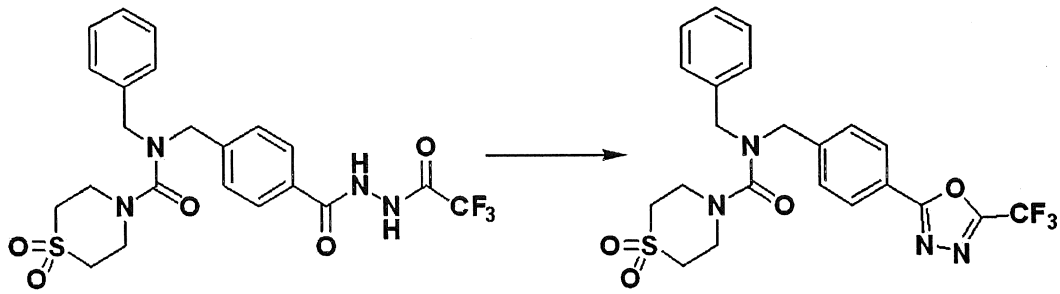
Metyl 4-((N-benzyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,750 g, 1,801 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,701 ml, 36,015 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn N-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,385 g, 51,3%, dầu không màu).

Bước 4: N-benzyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,385 g, 0,924 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,256 ml, 1,849 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,144 ml, 0,832 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-benzyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,259 g, 54,6%).

Bước 5: Hợp chất 21374



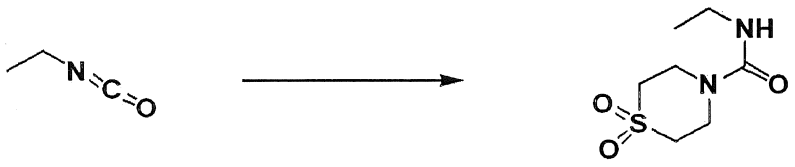
Hỗn hợp của N-benzyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,259 g, 0,505 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,180 g, 0,757 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau

đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-benzyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,197 g, 79,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 - 7,97 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 5H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,82 (t, 4H, J = 5,4 Hz), 3,11 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ES) m/z 495,51 (M^+ + 1).

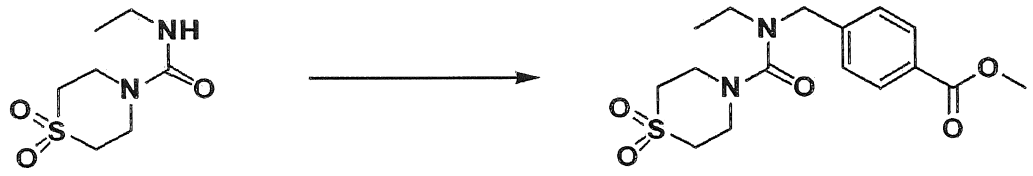
Ví dụ 45. Hợp chất 21375: N-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-etylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



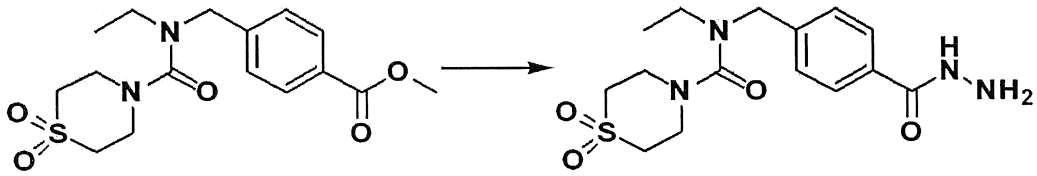
Dung dịch etyl isoxyanat (0,690 g, 9,707 mmol) trong dietylete (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với thiomorpholin 1,1-dioxit (1,575 g, 11,649 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-etylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,790 g, 89,4%).

Bước 2: Metyl 4-((N-etyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-etylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,5 g, 2,42 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,0%, 0,136 g, 3,39 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,72 g, 3,15 mmol), và được khuấy bổ sung trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-etyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,527 g, 61,3%).

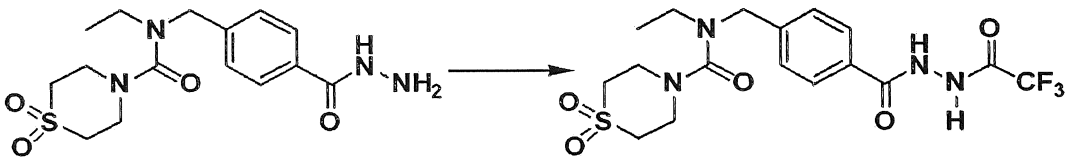
Bước 3: N-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-etyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,527 g, 1,487 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin hydrat (1,445 ml, 29,739 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong

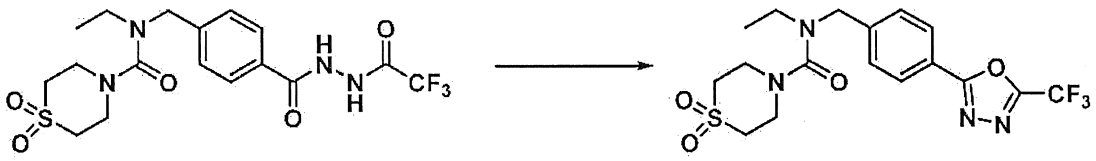
muốn N-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,219 g, 41,6%).

Bước 4: N-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4 cacboxamit 1,1-dioxit



N-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,210 g, 0,593 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,074 ml, 0,533 mmol) và trietylamin (0,123 ml, 0,889 mmol) được trộn ở 0°C trong diclorometan (10 ml) và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4 cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,165 g, 61,8%).

Bước 5: Hợp chất 21375



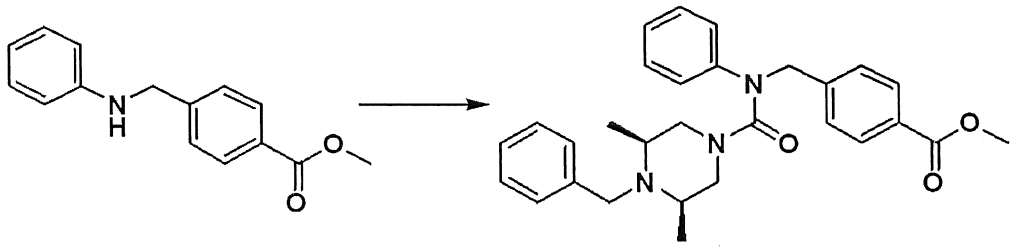
Hỗn hợp của N-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,165 g, 0,366 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,113 g, 0,476 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở nhiệt độ phòng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,097 g, 61,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,55 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 4,49 (s, 2 H), 3,58 (m, 4 H), 3,19-3,13 (m, 6 H), 1,09 (t, 3 H, J = 7,0 Hz); LRMS (ES) m/z 433,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 46. Hợp chất 21376: (3S,5R)-4-Benzyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

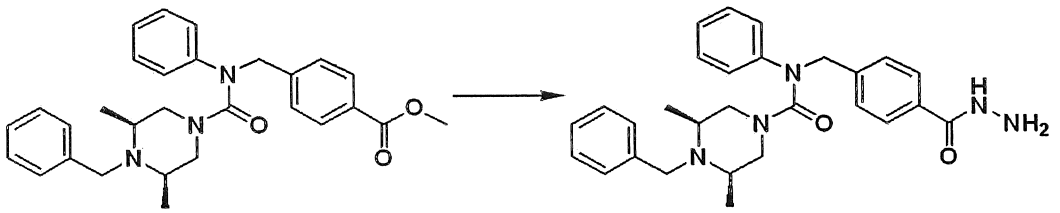
Bước 1: Metyl 4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (5,000 g, 20,722 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (4,919 g, 16,578 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (18,095 ml, 103,610 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (5,081 g, 24,866 mmol), và được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-80%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((3S,5R)-4-

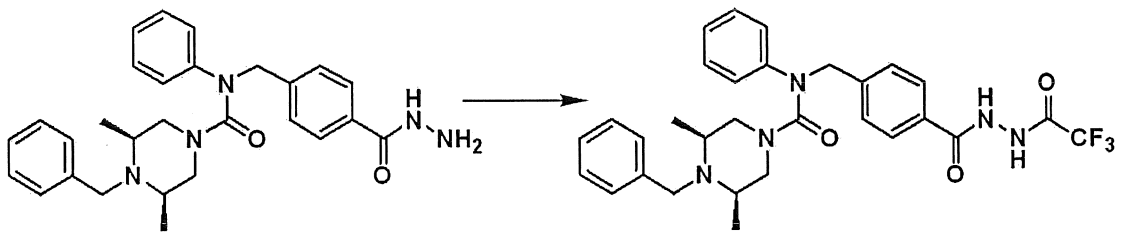
benzyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (4,300 g, 44,0%).

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



Metyl 4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (4,500 g, 9,542 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (9,275 ml, 190,840 mmol) trong etanol (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn (3S,5R)-4-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,230 g, 94,0%, chất rắn màu trắng).

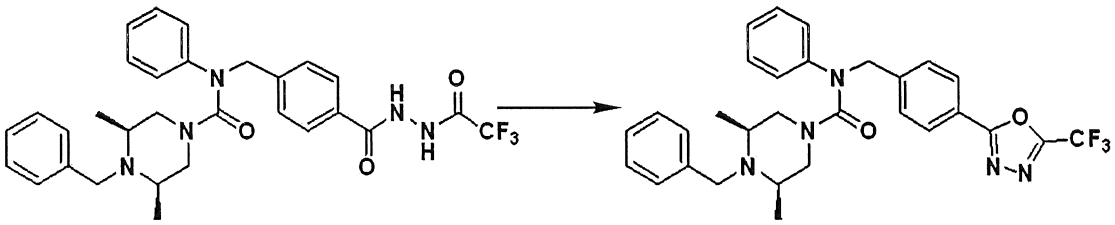
Bước 3: (3S,5R)-4-Benzyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch (3S,5R)-4-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (4,230 g, 8,969 mmol) được sản xuất ở bước 2 và

trietylamin (1,865 ml, 13,454 mmol) trong diclorometan (200 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (1,004 ml, 8,072 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 40-100%) để thu được hợp chất mong muốn (3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,830 g, 35,9%).

Bước 4: Hợp chất 21376

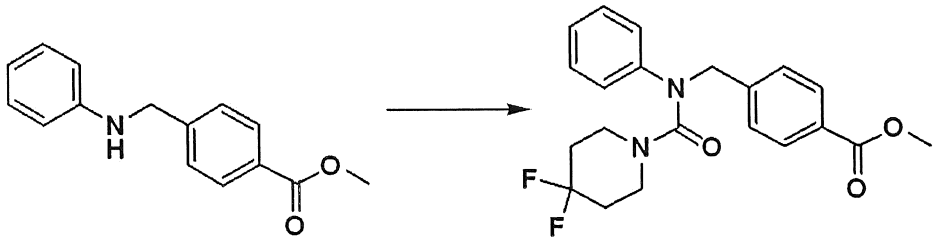


(3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (1,830 g, 3,224 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 1,152 g, 4,836 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 30-50%) để thu được hợp chất mong muốn (3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (1,180 g, 66,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,31 - 7,26 (m, 7H), 7,12 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,41 (brs, 1H), 0,91 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 550,4 (M^+ + H).

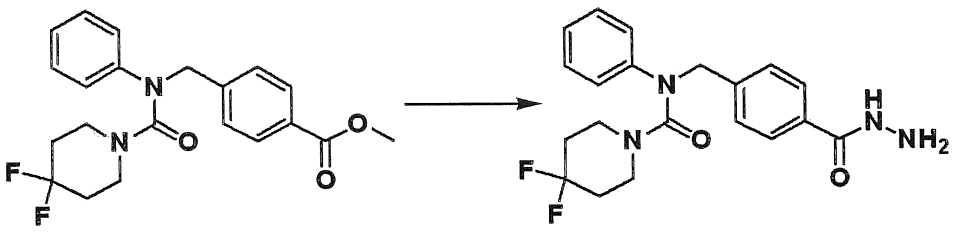
Ví dụ 47. Hợp chất 21377: 4,4-Diflo-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4,4-diflo-N-phenylpiperidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



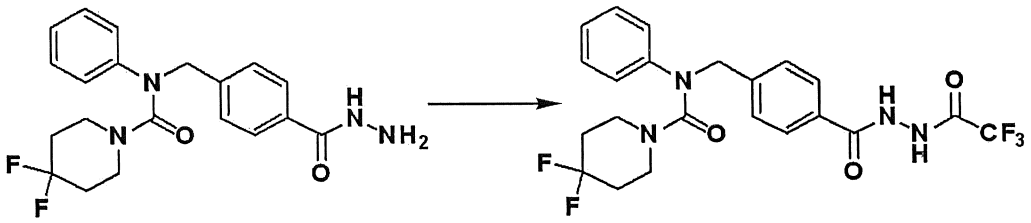
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,280 g, 1,160 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,275 g, 0,928 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,013 ml, 5,802 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,219 g, 1,393 mmol), và được khuấy bổ sung trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4,4-diflo-N-phenylpiperidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,443 g, 98,3%).

Bước 2: 4,4-Diflo-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-1-cacboxamit



Metyl 4-((4,4-diflo-N-phenylpiperidin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,443 g, 1,141 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,109 ml, 22,811 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn 4,4-diflo-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,400 g, 90,3%, chất rắn màu trắng (bọt)).

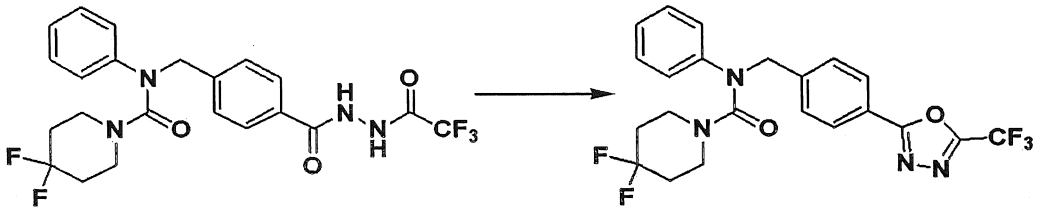
Bước 3: 4,4-Diflo-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit



Dung dịch 4,4-diflo-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperidin-1-cacboxamit (0,400 g, 1,030 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,214 ml, 1,545 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,115 ml, 0,927 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan =

10-100%) để thu được hợp chất mong muốn 4,4-diflo-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,211 g, 42,3%).

Bước 4: Hợp chất 21377

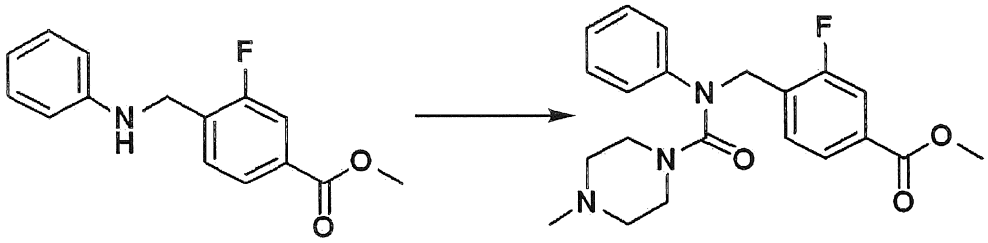


4,4-Diflo-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit (0,211 g, 0,436 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,156 g, 0,653 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn 4,4-diflo-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,144 g, 70,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,92 (s, 2H), 3,35 (t, 4H, J = 5,7 Hz), 1,81 - 1,62 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 467,2 (M^+ + H).

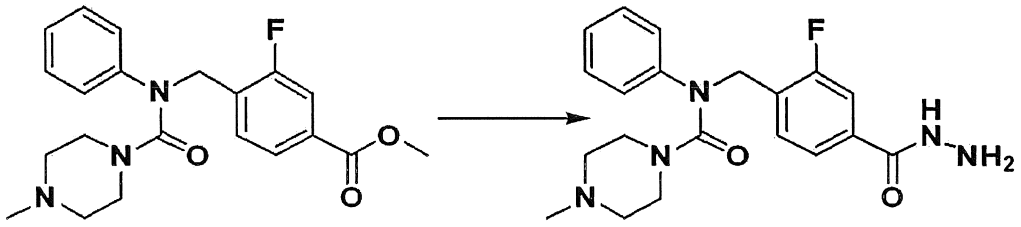
Ví dụ 48. Hợp chất 21378 hydroclorua: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (3,000 g, 11,571 mmol) trong diclorometan (100 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (2,747 g, 9,256 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (10,104 ml, 57,853 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-metylpiperazin (1,391 g, 13,885 mmol), và được khuấy bổ sung trong 5 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (2,750 g, 61,7%).

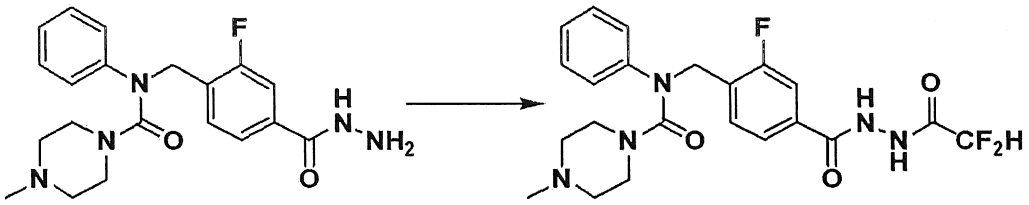
Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (2,740 g, 7,109 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (6,910 ml, 142,175 mmol) trong etanol (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được

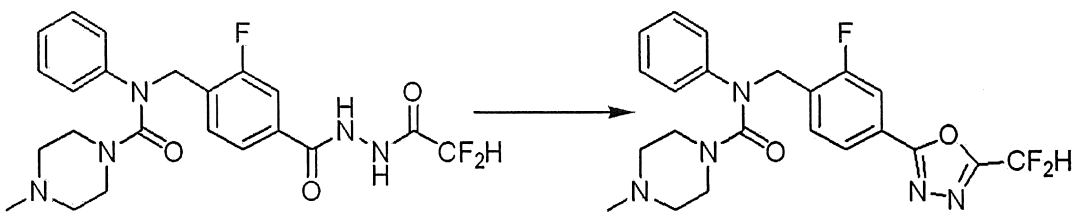
làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,410 g, 88,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (1,400 g, 3,632 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,755 ml, 5,448 mmol) trong diclorometan (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,406 ml, 3,269 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,300 g, 17,8%).

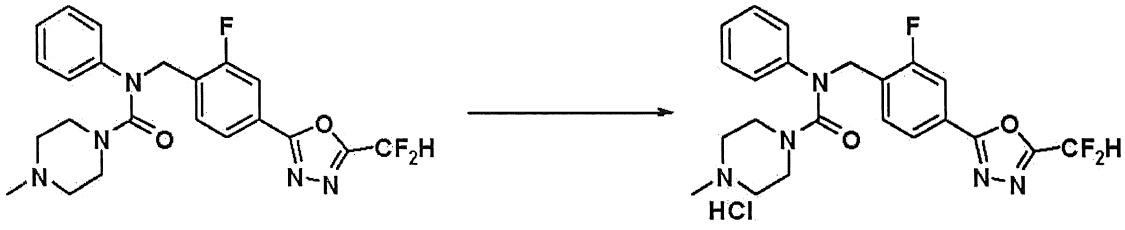
Bước 4: Hợp chất 21378



N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 0,647 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,231 g, 0,971 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,098 g, 34,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 10,1, 1,5 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,10 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,36 (brs, 4H), 2,32 (brs, 7H); LRMS (ESI) m/z 446,2 (M^+ + H).

Bước 5: Hợp chất 21378 hydroclorua: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit hydroclorua



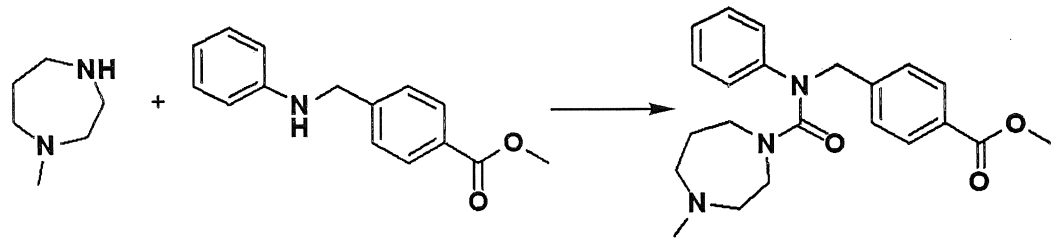
Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,100 g, 0,224 mmol) được sản xuất ở bước 4 trong etyl axetat (3 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung HCl (dung dịch 1,00 M trong EtOAc, 0,236 ml, 0,236 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-

phenylpiperazin-1-cacboxamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,076 g, 70,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (brs, 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,3, 1,6 Hz), 7,72 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 51,3 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 4,97 (s, 2H), 3,76 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,25 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 3,01 - 3,00 (m, 2H), 2,80 (brs, 2H); LRMS (ES) m/z 446,50 (M^+ + 1).

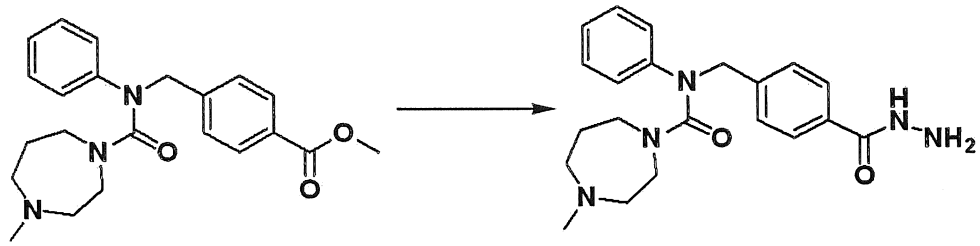
Ví dụ 49. Hợp chất 21379: 4-Metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat



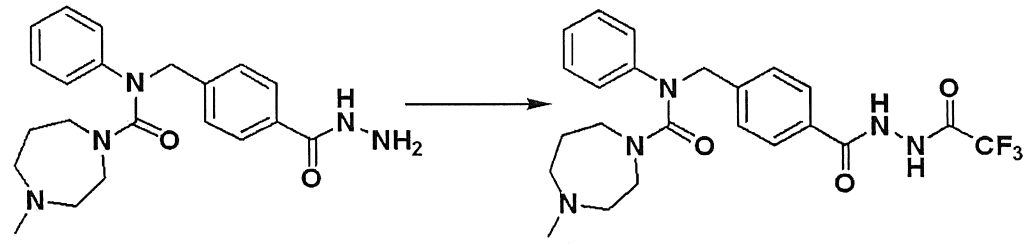
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,244 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,083 ml, 6,218 mmol) và triphosgen (0,295 g, 0,995 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-metyl-1,4-diazepan (0,170 ml, 1,368 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,450 g, 94,9%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,420 g, 1,101 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin hydrat (1,040 ml, 22,020 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit (0,420 g, 100,0%, dầu không màu).

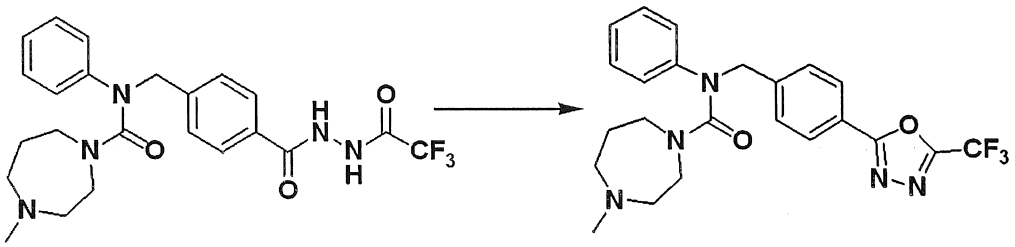
Bước 3: 4-Metyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit (0,444 g, 1,164 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,146 ml, 1,047 mmol) và trietylamin (0,242 ml, 1,746 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc

ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-metyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,348 g, 62,6%).

Bước 4: Hợp chất 21379

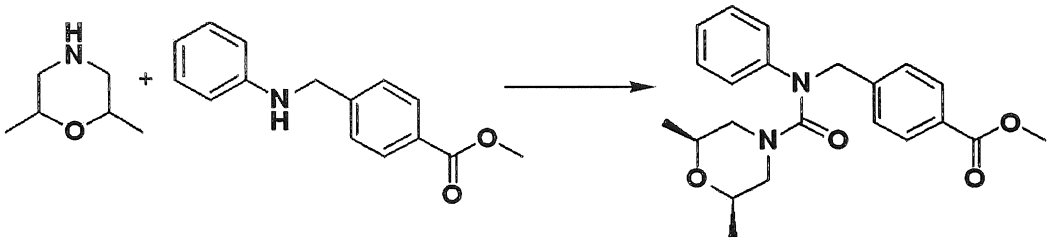


Hỗn hợp của 4-metyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit (0,348 g, 0,729 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,261 g, 1,093 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,143 g, 42,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 4,7 Hz), 2,48 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,78 - 1,74 (m, 2H); LRMS(ES) m/z 460,2(M^++1).

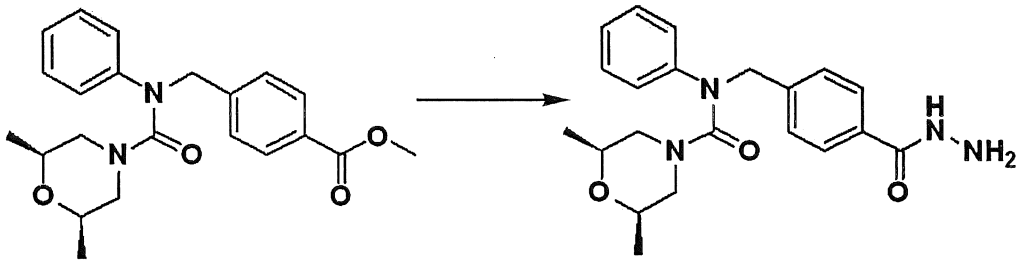
Ví dụ 50. Hợp chất 21380: (2S,6R)-2,6-Dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,244 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,083 ml, 6,218 mmol) và triphosgen (0,295 g, 0,995 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 2,6-dimetylmorpholin (0,168 ml, 1,368 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,392 g, 82,4%).

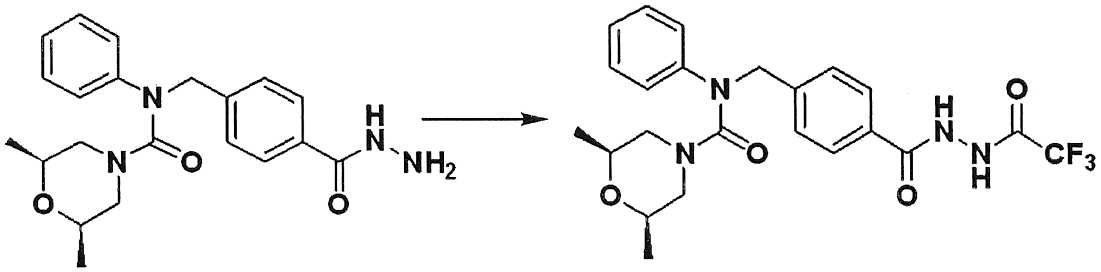
Bước 2: (2S,6R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,392 g, 1,025 mmol) được chuẩn bị trong bước 1 và hydrazin hydrat (0,968 ml, 20,499 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô

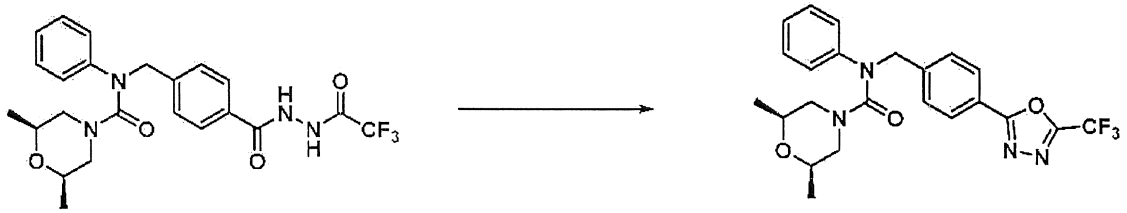
(magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (2S,6R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,380 g, 96,9%, dầu không màu).

Bước 3: (2S,6R)-2,6-Dimetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch (2S,6R)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,337 g, 0,881 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,110 ml, 0,793 mmol) và trietylamin (0,183 ml, 1,322 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn (2S,6R)-2,6-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,316 g, 75,0%).

Bước 4: Hợp chất 21380



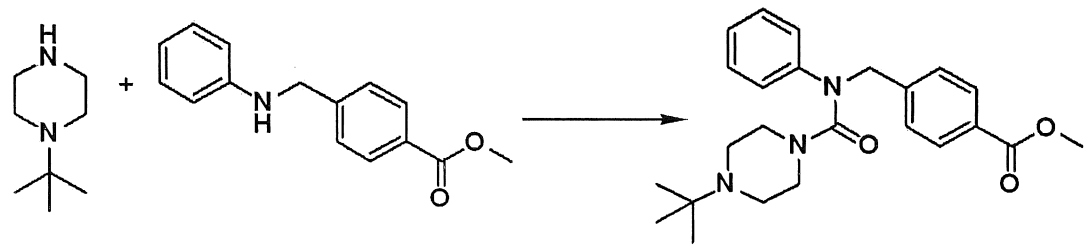
Hỗn hợp của (2S,6R)-2,6-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,316 g, 0,660

mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,236 g, 0,991 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn (2S,6R)-2,6-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,110 g, 36,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 7,05 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,67 (d, 2H, J = 12,9 Hz), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 2,39 - 2,33 (m, 2H), 1,04 (d, 6H, J = 6,3 Hz); LRMS (ES) m/z 461,2 (M^++1).

Ví dụ 51. Hợp chất 21381: 4-(Tert-butyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

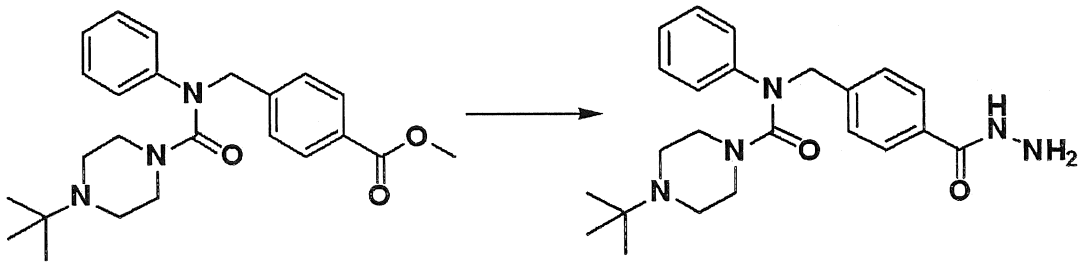
Bước 1: Metyl 4-((4-(tert-butyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,244 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,083 ml, 6,218 mmol) và triphosgen (0,295 g, 0,995 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-(tert-butyl)piperazin (0,265 g, 1,865 mmol), và được khuấy bổ sung trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp

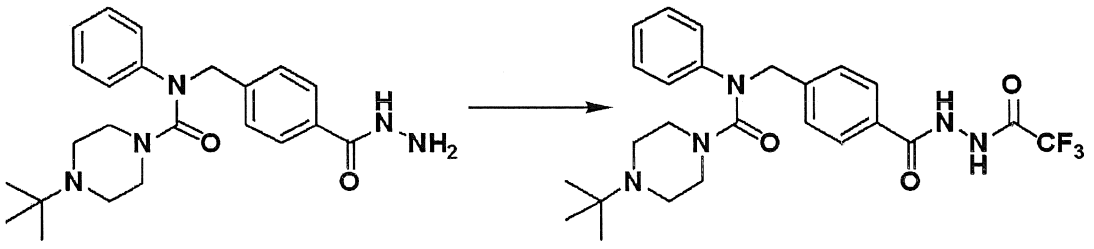
hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-(tert-butyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu đỏ (0,440 g, 86,4%).

Bước 2: 4-(Tert-butyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



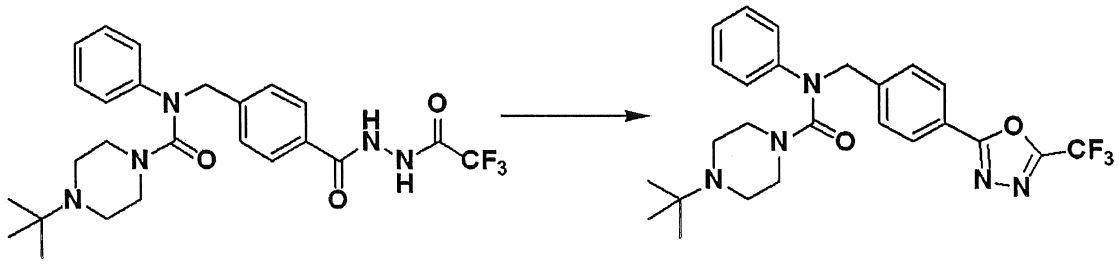
Hỗn hợp của metyl 4-((4-(tert-butyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,733 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,692 ml, 14,651 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 3: 4-(Tert-butyl)-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-(tert-butyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,400 g, 0,977 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,122 ml, 0,879 mmol) và trietylamin (0,203 ml, 1,465 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,300 g, 60,8%).

Bước 4: Hợp chất 21381

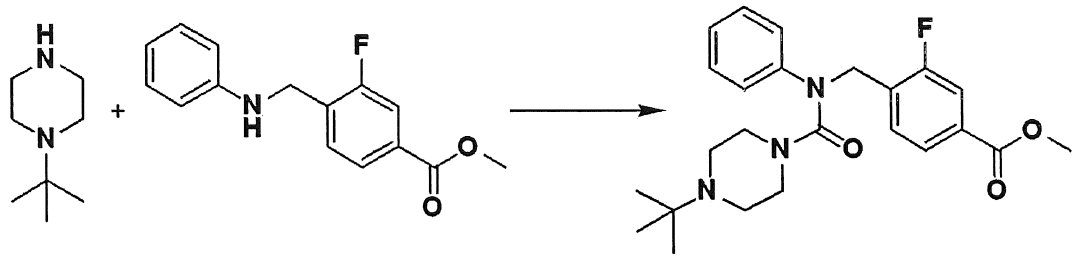


Hỗn hợp của 4-(tert-butyl)-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 0,593 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,212 g, 0,890 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,120 g, 41,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (dd, 2H, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,05 (dd, 2H, J = 8,5, 1,1 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,29 (s, 4H), 2,20 (s, 4H), 1,11 (s, 9H); LRMS(ES) m/z 488,2(M^++1).

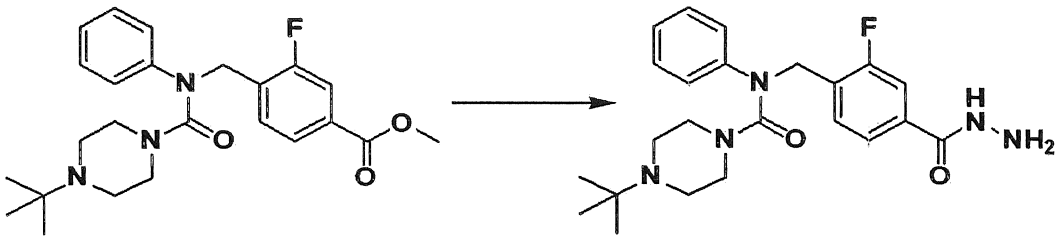
Ví dụ 52. Hợp chất 21382: 4-(Tert-butyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-(tert-butyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



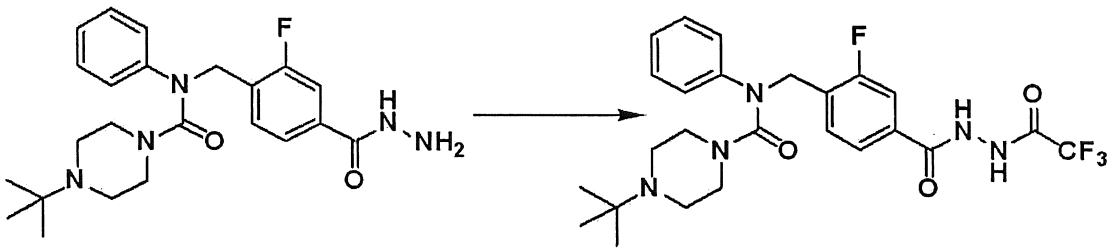
Dung dịch metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,157 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,010 ml, 5,785 mmol) và triphosgen (0,275 g, 0,926 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-(tert-butyl)piperazin (0,247 g, 1,736 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-(tert-butyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu đỏ (0,450 g, 91,0%).

Bước 2: 4-(Tert-butyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((4-(tert-butyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,400 g, 0,936 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin hydrat (0,884 ml, 18,713 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,400 g, 100,0%, Dầu không màu).

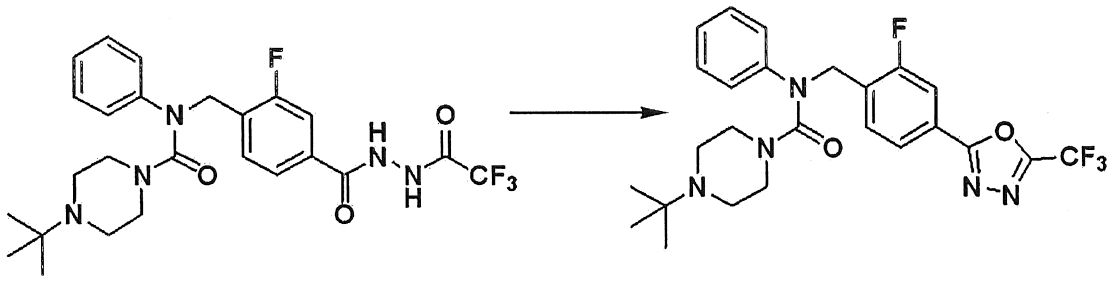
Bước 3: 4-(Tert-butyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-(tert-butyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,400 g, 0,936 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,117 ml, 0,842 mmol) và trietylamin (0,195 ml, 1,403 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được

hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,330 g, 67,4%).

Bước 4: Hợp chất 21382

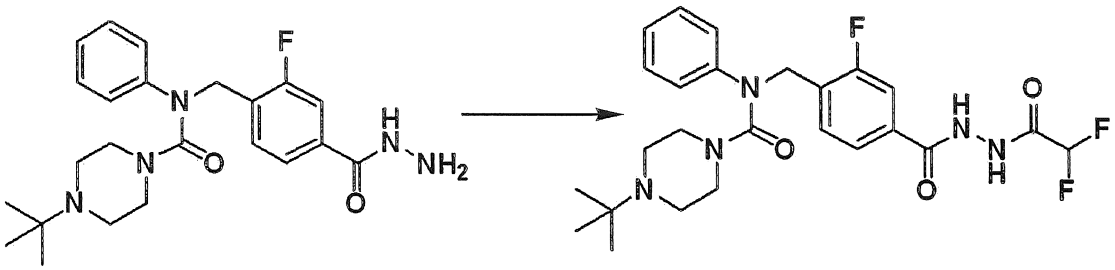


Hỗn hợp của 4-(tert-butyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,336 g, 0,642 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,229 g, 0,963 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,130 g, 40,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,41 (s, 4H), 0,90 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 506,2 (M^++1).

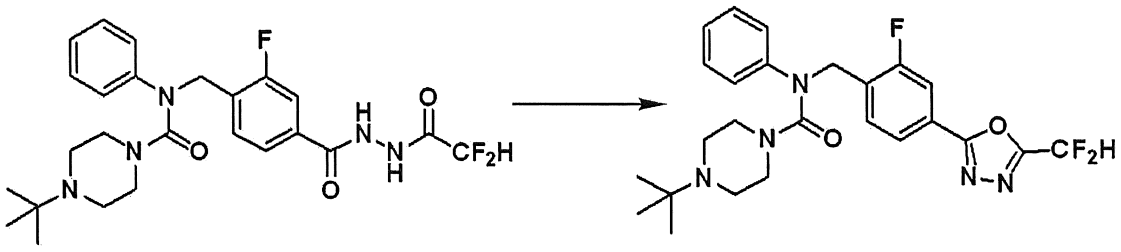
Ví dụ 53. Hợp chất 21383: 4-(Tert-butyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-(Tert-butyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-(tert-butyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,472 g, 1,104 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 52, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,108 ml, 0,994 mmol) và trietylamin (0,112 ml, 0,806 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,419 g, 75,1%).

Bước 2: Hợp chất 21383

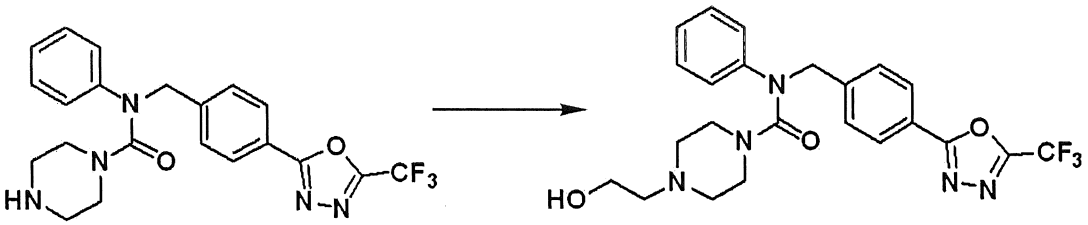


Hỗn hợp của 4-(tert-butyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,419 g, 0,829 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,296 g, 1,243 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô

(magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(tert-butyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,210 g, 52,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz,), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 7,05 - 6,80 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,28 - 3,27 (m, 4H), 2,41 - 2,40 (m, 4H), 1,01 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 488,2 (M^++1).

Ví dụ 54. Hợp chất 21384: 4-(2-Hydroxyetyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

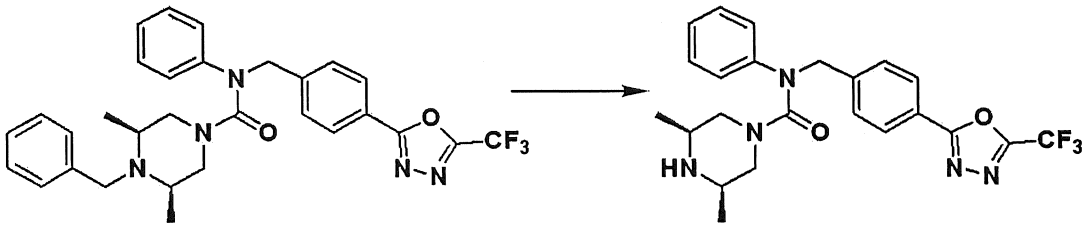


N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,100 g, 0,232 mmol) được sản xuất ở ví dụ 32, 2-iodoethan-1-ol (0,048 g, 0,278 mmol) và xesi cacbonat (0,113 g, 0,348 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng và tiếp đó dung dịch được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; dung dịch axetonitril 0,1%/dung dịch axit formic 0,1% = 5-75%), và phân đoạn chiết chứa sản phẩm được cho đi qua cột chiết pha rắn (SPE) (nhựa MP-HCO_3) để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này tiếp tục được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(2-

hydroxyetyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,014 g, 12,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 4,95 (s, 2H), 3,61 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,33 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 2,74 (brs, 1H),2,54 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,40 (t, 4H, J = 4,6 Hz); LRMS (ES) m/z 476,3 (M^+ + 1).

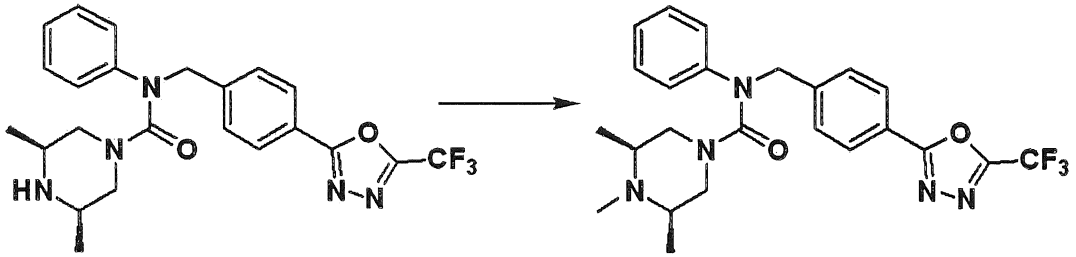
Ví dụ 55. Hợp chất 21385: (3S,5R)-3,5-Dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch (3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (1,160 g, 2,111 mmol) trong etanol (20 ml) được xử lý từ từ ở nhiệt độ phòng với 10% Pd/C (200 mg), và được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng khí hydro) trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn (3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit thu được mà không cần tinh chế thêm (1,000 g, 103,1%, dầu màu vàng).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,48 (d, 2H), J = 8,4 Hz, 7,28 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,04 - 7,02 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 2,22 (t, 2H, J = 11,7 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 6,3 Hz),

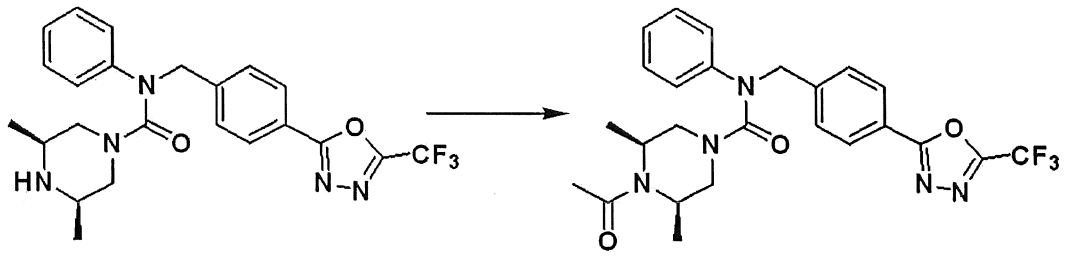
Ví dụ 56. Hợp chất 21386: (3R,5S)-3,4,5-Trimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch (3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,435 mmol) được sản xuất ở ví dụ 55, CH_3I (0,041 ml, 0,653 mmol) và xesi cacbonat (0,284 g, 0,871 mmol) trong axetonitril (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn (3R,5S)-3,4,5-trimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,017 g, 8,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,30 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,66 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 2,50 (brs, 2H), 2,23 (brs, 3H), 2,04 (brs, 2H), 0,98 (brs, 6H); LRMS (ESI) m/z 474,1 (M^+ + H).

Ví dụ 57. Hợp chất 21387: (3R,5S)-4-Axetyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

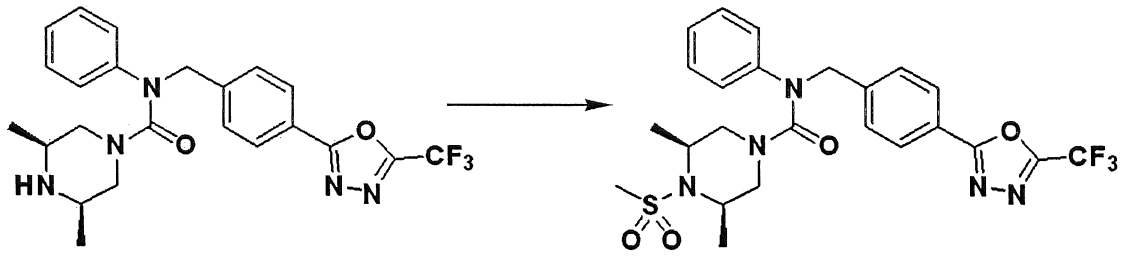


Dung dịch (3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,435 mmol) được sản xuất

ở ví dụ 55 và trietylamin (0,121 ml, 0,871 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở 0°C với axetyl clorua (0,046 ml, 0,653 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-80%) để thu được hợp chất mong muốn (3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,083 g, 38,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,35 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,67 (brs, 2H), 2,83 - 2,81 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,07 (brs, 6H); MS (ESI) m/z 502,4 (M^+ + H).

Ví dụ 58. Hợp chất 21388: (3R,5S)-3,5-Dimetyl-4-(metylsunfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



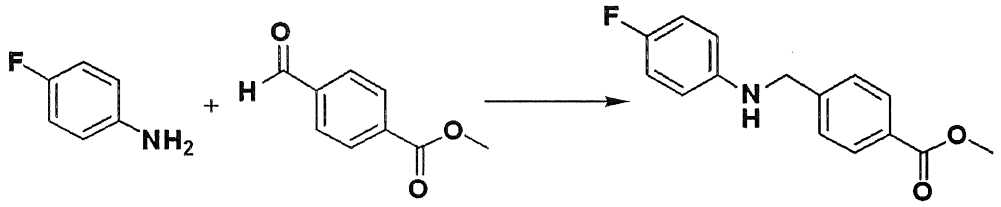
Dung dịch (3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,100 g, 0,221 mmol) được sản xuất ở ví dụ 55 và trietylamin (0,045 g, 0,441 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở 0°C với metansunfonyl clorua (0,030 g, 0,265 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh

chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 40-100%) để thu được hợp chất mong muốn (3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(metylsunfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,063 g, 53,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,04 - 7,02 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,96 - 3,93 (m, 2H), 3,61 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 2,84 (dd, 2H, J = 13,1, 4,6 Hz), 2,80 (s, 3H), 1,16 (d, 6H, J = 7,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 538,0 (M^+ + H).

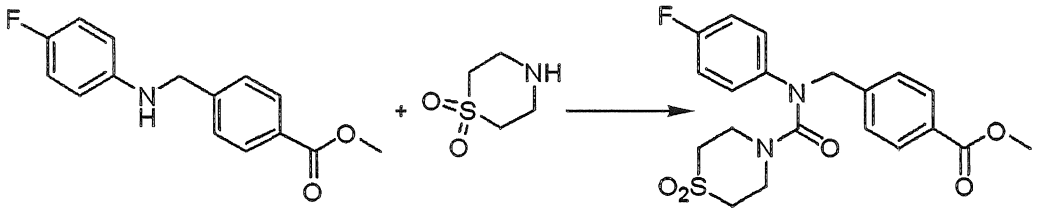
Ví dụ 59. Hợp chất 21389: N-(4-Flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-(((4-flophenyl)amino)metyl)benzoat



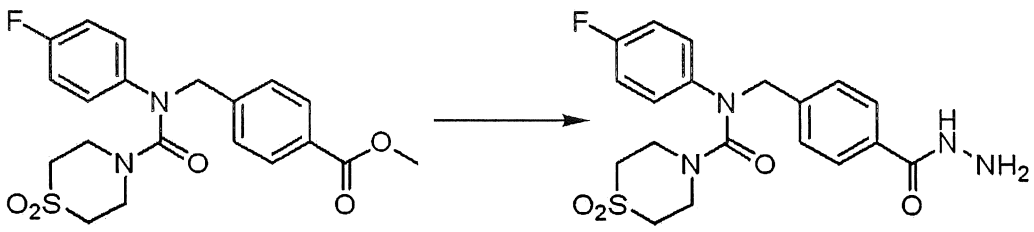
Dung dịch 4-floanilin (0,500 g, 4,500 mmol) và metyl 4-formylbenzoat (0,776 g, 4,725 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (3,815 g, 17,999 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((4-flophenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu cam (1,119 g, 95,9%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((4-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,928 mmol) được sản xuất ở bước 1, thiomorpholin 1,1-dioxit (0,287 g, 2,121 mmol), triphosgen (0,286 g, 0,964 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,002 ml, 11,571 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không, Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng dietylete (20 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,817 g, 100,8%).

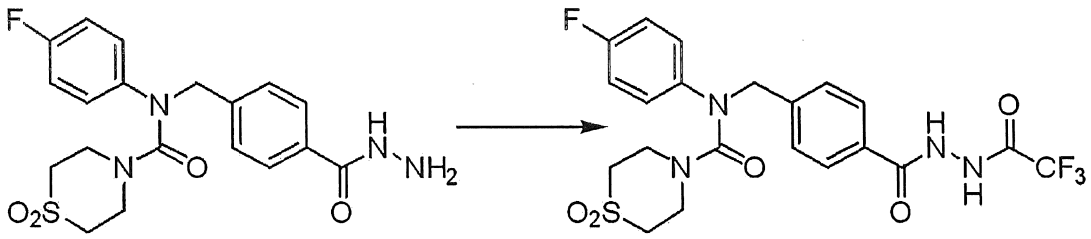
Bước 3: N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,817 g, 1,943 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,835 ml, 38,862 mmol) trong etanol (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho

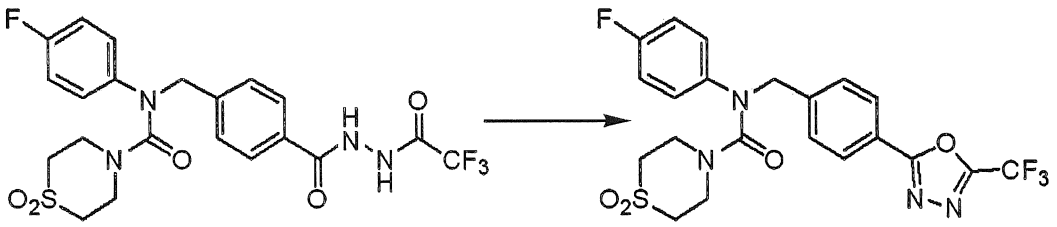
đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu hồng (0,417 g, 51,0%).

Bước 4: N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,417 g, 0,991 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,274 ml, 1,983 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,155 ml, 0,892 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,464 g, 90,7%).

Bước 5: Hợp chất 21389

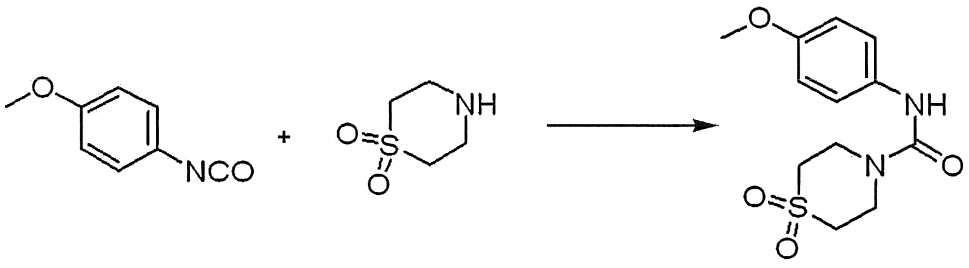


Hỗn hợp của N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,464 g, 0,899 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,321 g, 1,348 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,326 g, 72,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,10 - 6,98 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 2,87 - 2,80 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 499,03 (M^+ + 1).

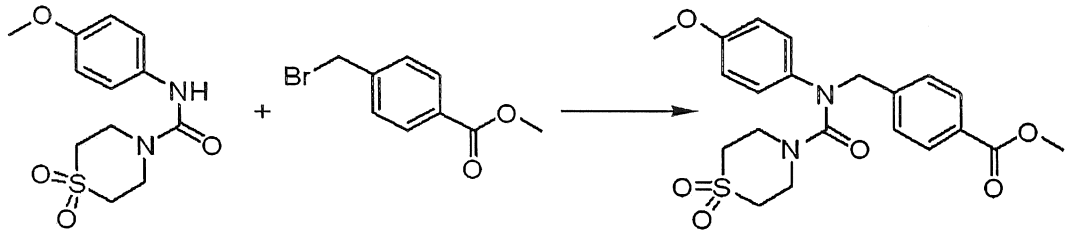
Ví dụ 60. Hợp chất 21390: N-(4-Methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



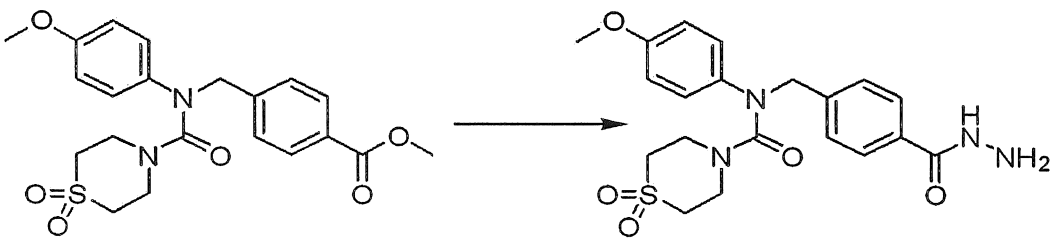
Dung dịch 1-isoxyanato-4-methoxybenzen (0,500 g, 3,352 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,449 g, 3,319 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,541 g, 56,8%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



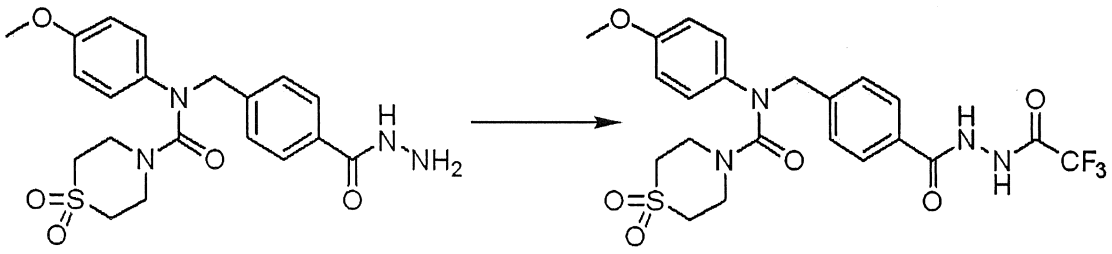
N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,541 g, 1,903 mmol) được sản xuất ở bước 1, metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,436 g, 1,903 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,076 g, 1,903 mmol) được trộn ở 0°C trong N,N-dimetylformamit (10 ml) và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu vàng (0,670 g, 81,4%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,670 g, 1,550 mmol) được chuẩn bị ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,551 g, 30,993 mmol) trong etanol (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng (0,670 g, 100,0%).

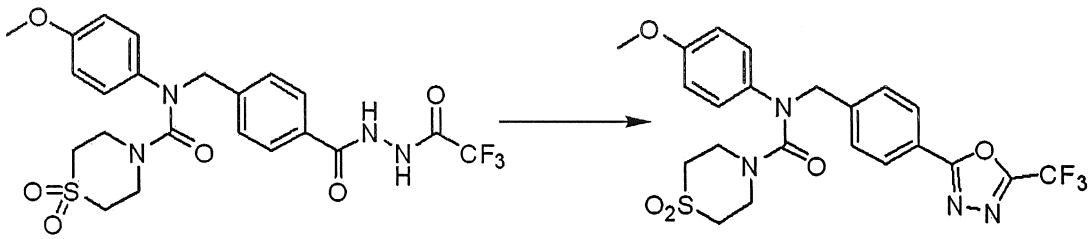
Bước 4: N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,670 g, 1,549 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,428 ml, 3,098 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,242 ml, 1,394 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm

vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,510 g, 62,3%).

Bước 5: Hợp chất 21390



Hỗn hợp của N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,242 g, 0,458 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,164 g, 0,687 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu nhạt (0,170 g, 72,7%).

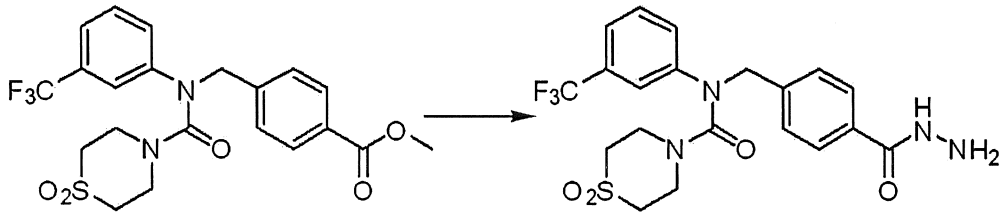
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,48 (s, 5H), 2,82 - 2,74 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 511,36 (M^+ + 1).

Ví dụ 61. Hợp chất 21391: N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat

Dung dịch metyl 4-(((3-(triflometyl)phenyl)amino)metyl)benzoat (0,300 g, 0,970 mmol), triphosgen (0,317 g, 1,067 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,694 ml, 9,700 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,138 g, 1,018 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,456 g, 100,0%).

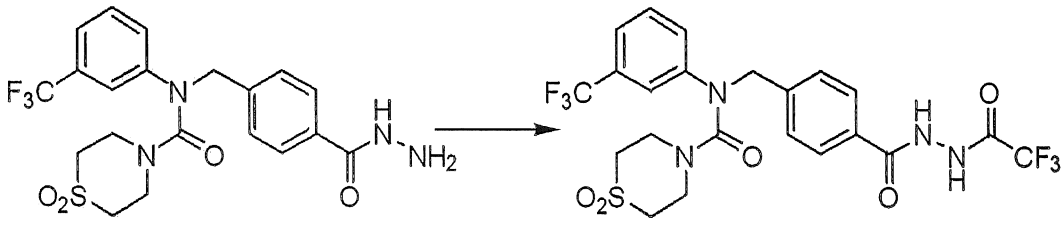
Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,460 g, 0,978 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,924 ml, 19,555 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit

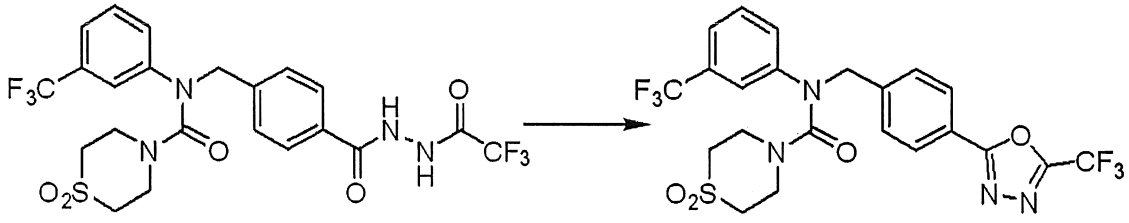
để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,460 g, 100,0%).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,460 g, 0,978 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,203 ml, 1,467 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,122 ml, 0,880 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,249 g, 45,0%).

Bước 4: Hợp chất 21391

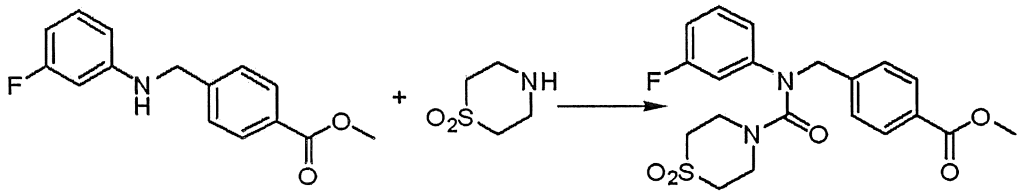


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,239 g, 0,422 mmol) được sản xuất ở bước 3 và chất phản ứng Burgess (0,151 g, 0,633 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,162 g, 70,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,48 - 7,43 (m, 4H), 7,35 - 7,34 (m, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 4H),,87 - 2,84 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 549,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 62. Hợp chất 21392: N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

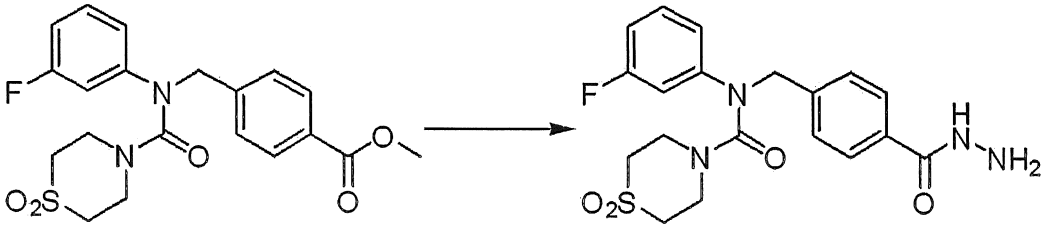
Bước 1: Metyl 4-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,157 mmol), triphosgen (0,378 g, 1,273 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,021 ml, 11,571 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,164 g, 1,215 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để

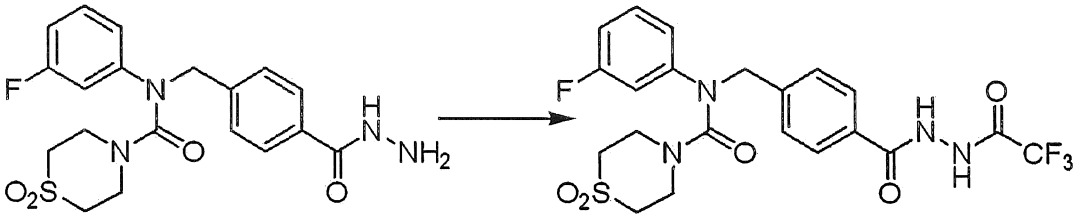
loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,461 g, 94,8%).

Bước 2: N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



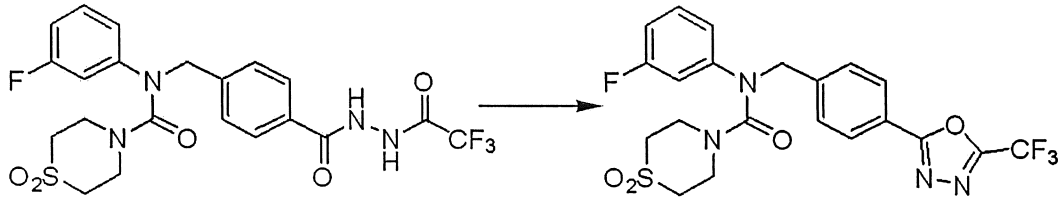
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,450 g, 1,070 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,011 ml, 21,405 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,450 g, 100,0%).

Bước 3: N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,450 g, 1,070 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,223 ml, 1,605 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,134 ml, 0,963 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,064 g, 11,5%).

Bước 4: Hợp chất 21392



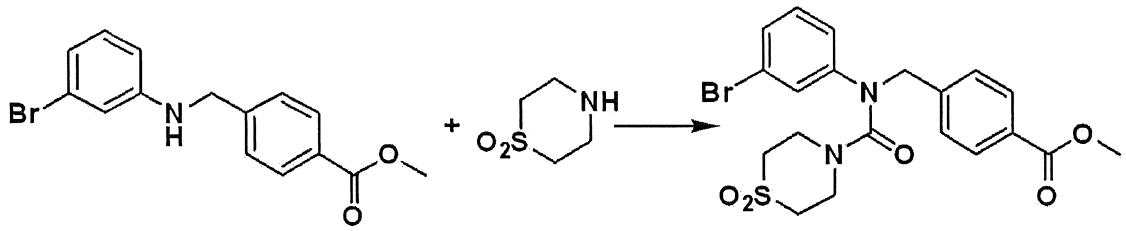
Hỗn hợp của N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,054 g, 0,104 mmol) được sản xuất ở bước 3 và chất phản ứng Burgess (0,037 g, 0,156 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được

tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,040 g, 77,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 2,88 - 2,86 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 499,1 (M^+ + 1).

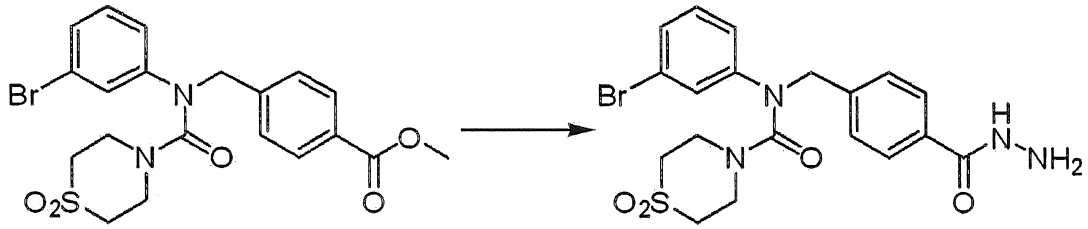
Ví dụ 63. Hợp chất 21393: N-(3-bromophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



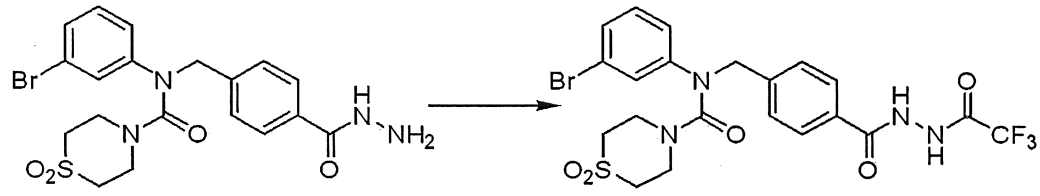
Dung dịch metyl 4-(((3-bromophenyl)amino)metyl)benzoat (0,300 g, 0,937 mmol), triphosgen (0,306 g, 1,031 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,636 ml, 9,369 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,133 g, 0,984 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,451 g, 100,0%).

Bước 2: N-(3-bromophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,460 g, 0,956 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,903 ml, 19,113 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-bromophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,460 g, 100,0%).

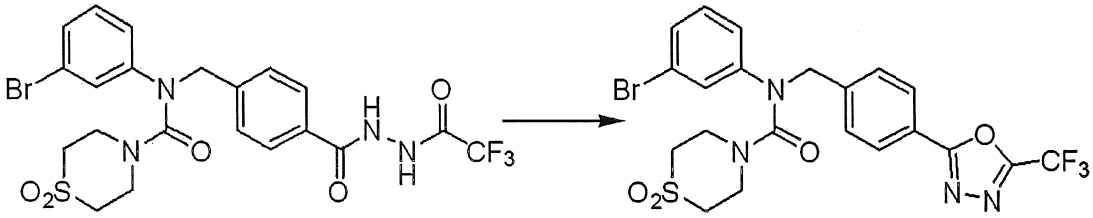
Bước 3: N-(3-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-bromophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,460 g, 0,956 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,199 ml, 1,433 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,120 ml, 0,860

mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,083 g, 15,1%).

Bước 4: Hợp chất 21393

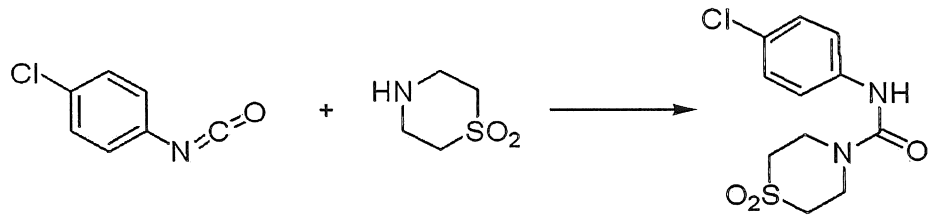


Hỗn hợp của N-(3-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,073 g, 0,127 mmol) được sản xuất ở bước 3 và chất phản ứng Burgess (0,045 g, 0,190 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-bromophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,064 g, 90,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,73 - 3,70 (m, 4H), 2,87 - 2,85 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 559,2, 561,3 (M^+ + 1).

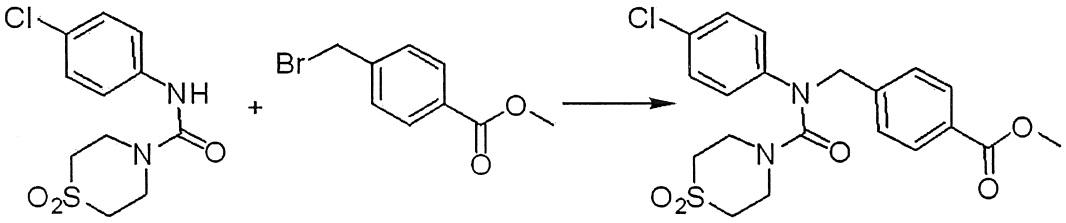
Ví dụ 64. Hợp chất 21394: N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-cloro-4-isoxyanatobenzen (0,300 g, 2,219 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,358 g, 2,330 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,626 g, 94,1%).

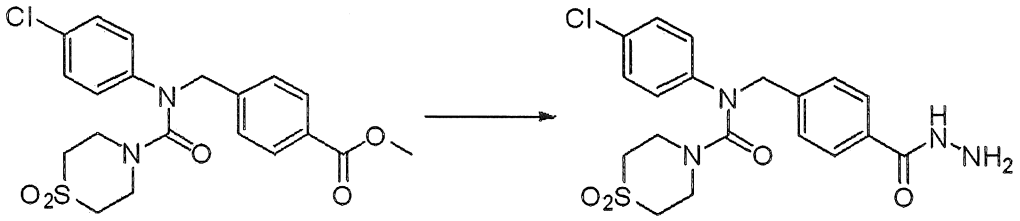
Bước 2: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(4-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,732 mmol) được sản xuất ở bước 1 và natri hydrua (60,00%, 0,083 g, 2,078 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được trộn ở 0°C với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,416 g, 1,818 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-

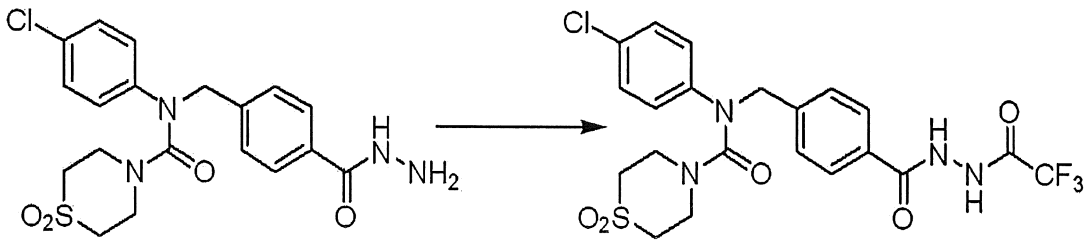
clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,583 g, 77,1%).

Bước 3: N-(4-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,560 g, 1,282 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,211 ml, 25,635 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. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,397 g, 70,9%).

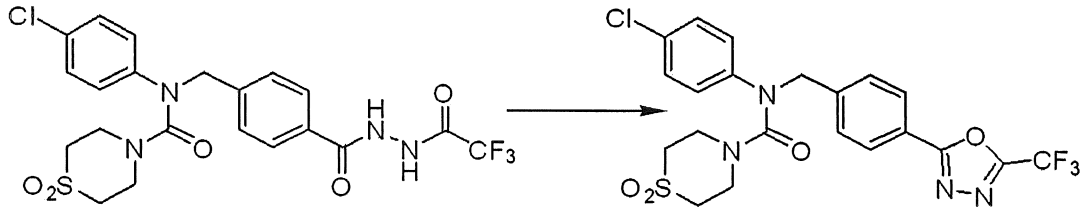
Bước 4: N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,397 g, 0,909 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,189 ml, 1,363 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,114 ml, 0,818 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri

bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,079 g, 16,2%).

Bước 5: Hợp chất 21394

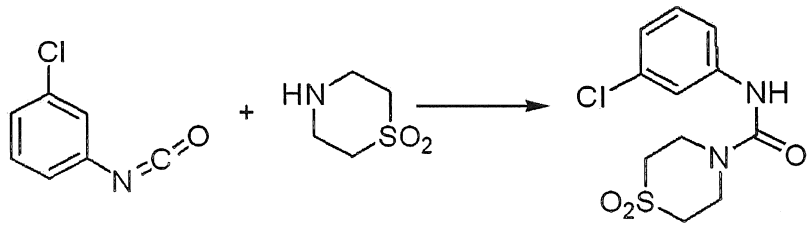


Hỗn hợp của N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,069 g, 0,129 mmol) được sản xuất ở bước 4 và chất phản ứng Burgess (0,046 g, 0,193 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,053 g, 80,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,32 (m, 2H), 7,01 - 6,99 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 4H), 2,87 - 2,84 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 515,3 (M^+ + 1).

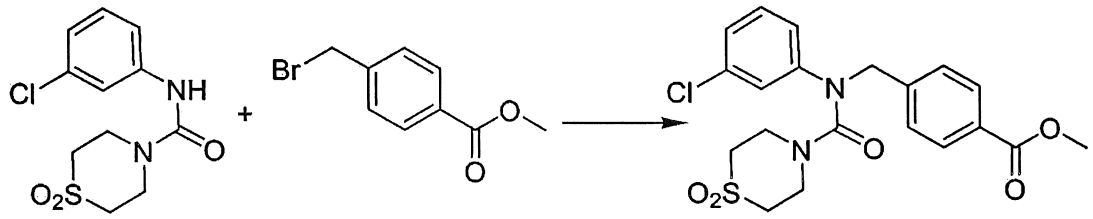
Ví dụ 65. Hợp chất 21395: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-cloro-3-isoxyanatobenzen (0,305 g, 2,256 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,287 ml, 2,369 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(3-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,651 g, 99,9%).

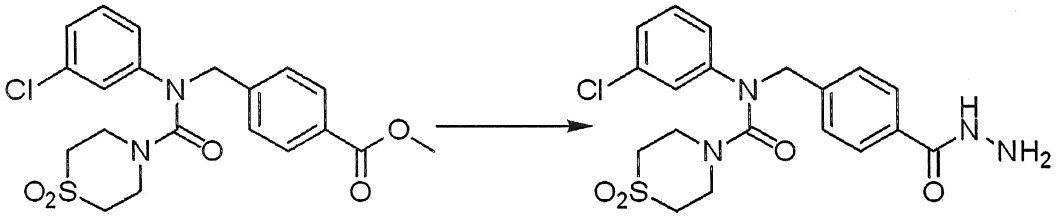
Bước 2: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,732 mmol) được sản xuất ở bước 1, metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,416 g, 1,818 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,083 g, 2,078 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng

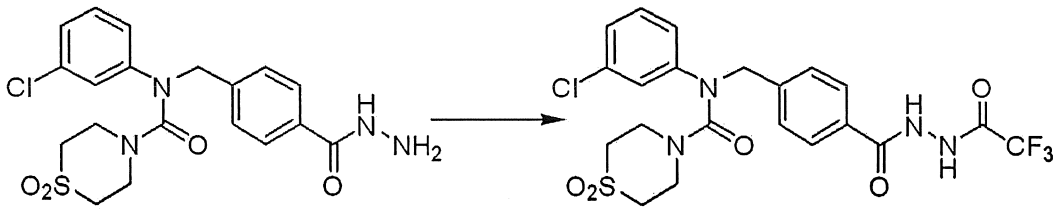
sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,750 g, 99,1%).

Bước 3: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



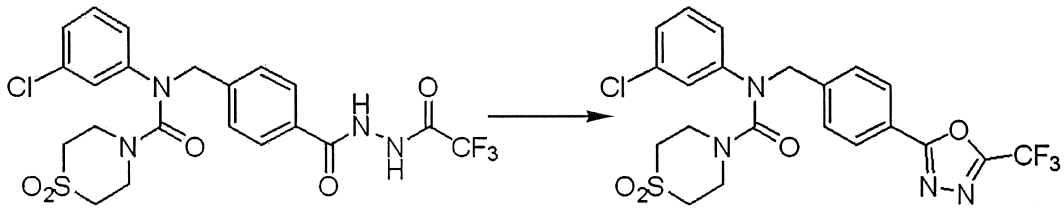
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,750 g, 1,717 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,621 ml, 34,332 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,750 g, 100,0%).

Bước 4: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,750 g, 1,717 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,357 ml, 2,575 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,215 ml, 1,545 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,254 g, 27,8%).

Bước 5: Hợp chất 21395

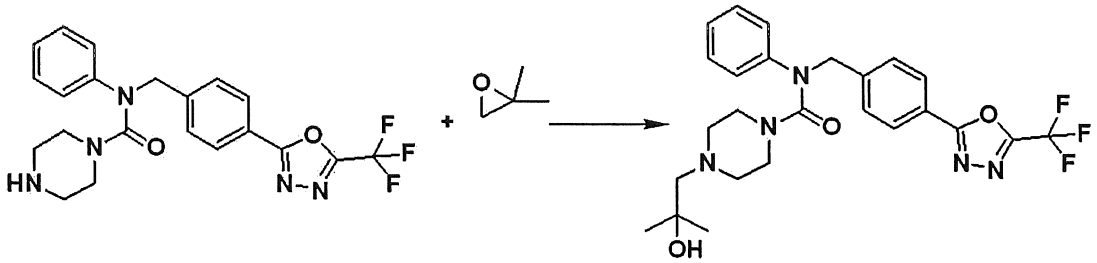


Hỗn hợp của N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,254 g, 0,477 mmol) được sản xuất ở bước 4 và chất phản ứng Burgess (0,170 g, 0,715 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-

clorophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,185 g, 75,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 1H), 7,11 - 7,10 (m, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,73 - 3,71 (m, 4H), 2,88 - 2,85 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 515,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 66. Hợp chất 21396: 4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

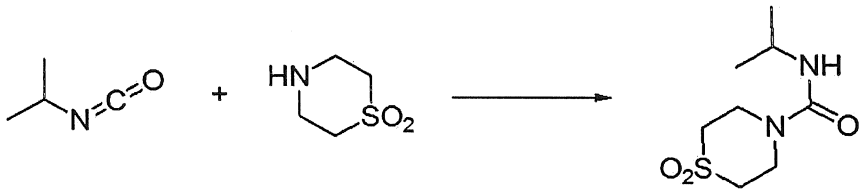


Hỗn hợp của N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,100 g, 0,232 mmol) được sản xuất ở ví dụ 32, 2,2-dimetyloxiran (0,022 g, 0,301 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,101 ml, 0,579 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn 4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,040 g, 34,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,97 - 4,92 (m, 2H), 3,29 - 3,28 (m, 4H), 2,48 - 2,46 (m, 4H), 2,06 (s, 2H), 1,14 (s, 6H)); LRMS (ES) m/z 504,2 (M^++1).

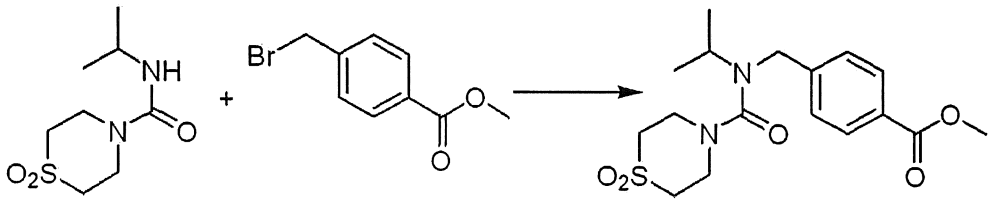
Ví dụ 67. Hợp chất 21397: N-isopropyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-isopropylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 2-isoxyanatopropan (2,000 g, 23,499 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (3,335 g, 24,674 mmol) trong dietylete (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-isopropylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,830 g, 74,0%).

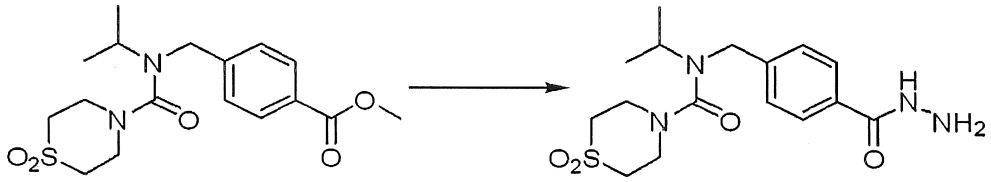
Bước 2: Metyl 4-((N-isopropyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-isopropylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,730 g, 7,853 mmol) được sản xuất ở bước 1 và natri hydrua (60,00%, 0,346 g, 8,639 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,979 g, 8,639 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-50%) để thu được hợp chất

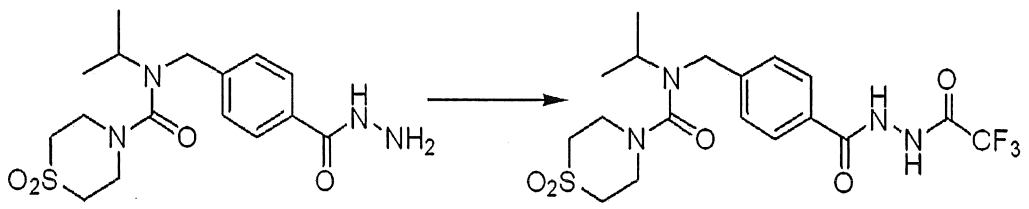
mong muốn metyl 4-((N-isopropyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,599 g, 19,3%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-isopropylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch metyl 4-((N-isopropyl-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,550 g, 1,493 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,410 ml, 29,855 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-isopropylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,224 g, 40,7%).

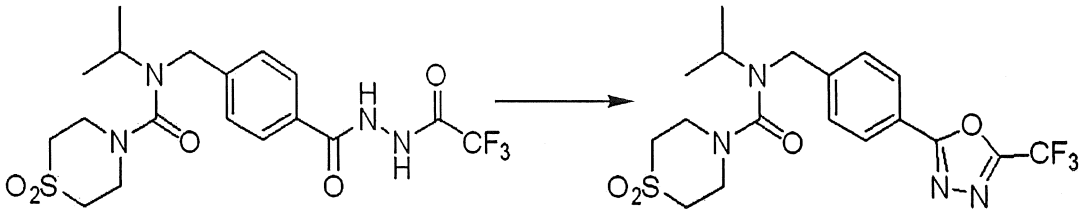
Bước 4: N-isopropyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-isopropylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,214 g, 0,581 mmol) được sản xuất ở bước 3, trietylamin

(0,121 ml, 0,871 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,073 ml, 0,523 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-isopropyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,088 g, 32,6%).

Bước 5: Hợp chất 21397

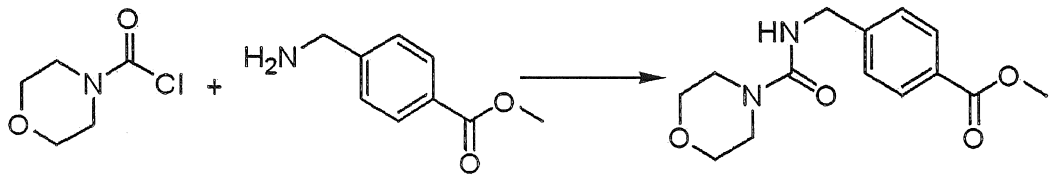


Hỗn hợp của N-isopropyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,088 g, 0,189 mmol) được sản xuất ở bước 4 và chất phản ứng Burgess (0,067 g, 0,284 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-isopropyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu nâu (0,460 g, 543,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,30 (s, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,74 - 3,73 (m, 4H), 2,96 - 2,93 (m, 4H), 1,29 (d, 6H, J = 6,7 Hz); LRMS (ES) m/z 447,1 (M^+ + 1).

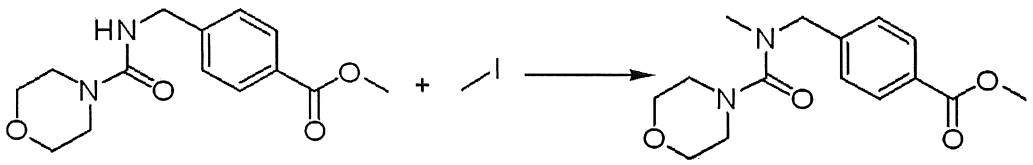
Ví dụ 68. Hợp chất 21398: N-metyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(aminometyl)benzoat (2,000 g, 9,918 mmol), morpholin-4-cacbonyl clorua (1,635 g, 10,910 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (5,183 ml, 29,755 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,200 g, 79,7%).

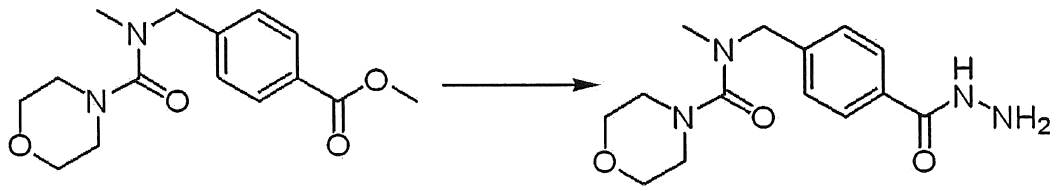
Bước 2: Metyl 4-((N-metylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 1,078 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,065 g, 1,617 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl iodua (0,074 ml, 1,186 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa

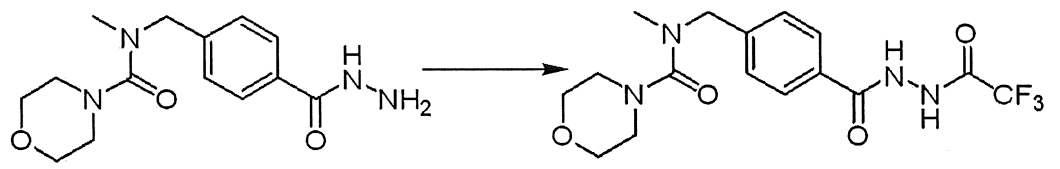
bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-metylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,210 g, 67,1%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-metylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-metylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,210 g, 0,723 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin hydrat (0,683 ml, 14,465 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-metylmorpholin-4-cacboxamit, 0,210 g, 100,0%, dầu không màu).

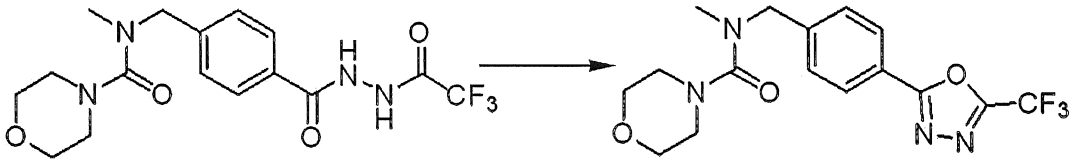
Bước 4: N-metyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-metylmorpholin-4-cacboxamit (0,196 g, 0,670 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,084 ml, 0,603 mmol) và trietylamin (0,139 ml, 1,006 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn

hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-metyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,115 g, 44,4%).

Bước 5: Hợp chất 21398

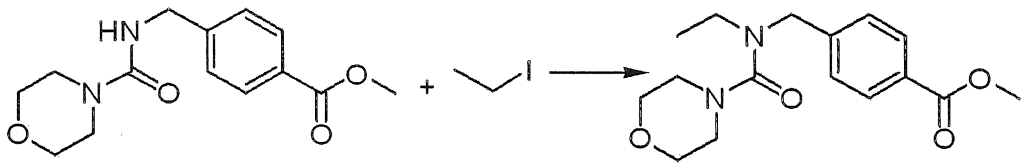


Hỗn hợp của N-metyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,115 g, 0,296 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,106 g, 0,444 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-metyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,080 g, 73,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,50 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 3,31 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 2,84 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 371,2 (M^++1).

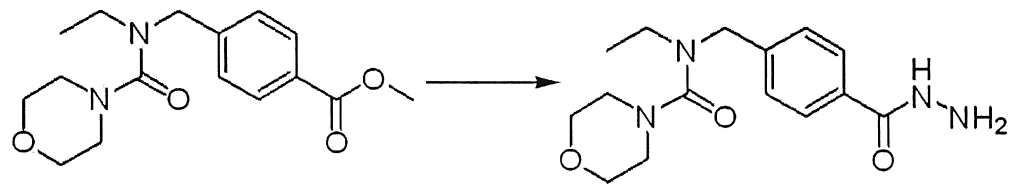
Ví dụ 69. Hợp chất 21399: N-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-etylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 1,078 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,065 g, 1,617 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với etyl iodua (0,095 ml, 1,186 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-etylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,135 g, 41,1%).

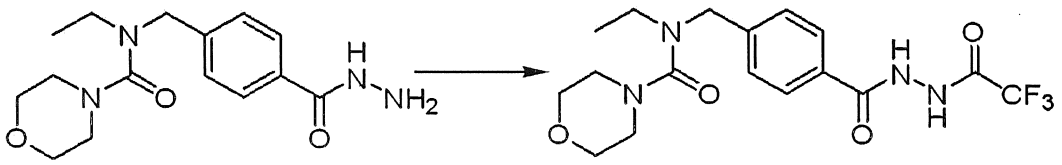
Bước 2: N-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-etylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,135 g, 0,444 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin hydrat (0,419 ml, 8,870 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ

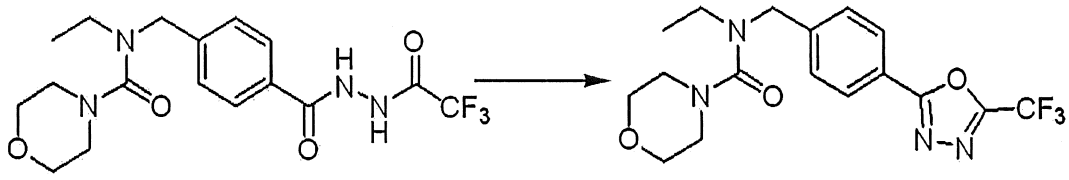
được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,135 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 3: N-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,190 g, 0,620 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,117 g, 0,558 mmol) và trietylamin (0,094 g, 0,930 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,120 g, 48,3%).

Bước 4: Hợp chất 21399



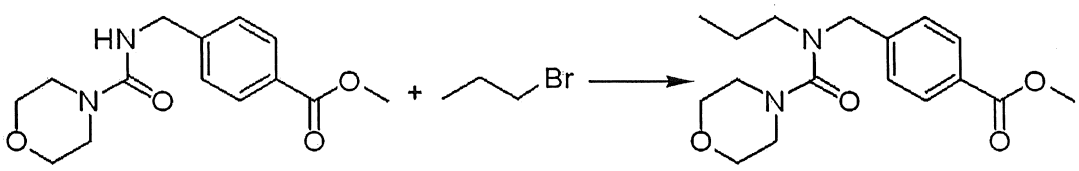
Hỗn hợp của N-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,120 g, 0,300 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng

Burgess, 0,107 g, 0,450 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,080 g, 69,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,09 (m, 2H), 7,48 (dd, 2H, J = 8,0, 0,6 Hz), 4,50 (s, 2H), 3,71 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,31 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,22 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,18 - 1,15 (m, 3H)); LRMS (ES) m/z 385,2 (M^++1).

Ví dụ 70. Hợp chất 21400: N-propyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

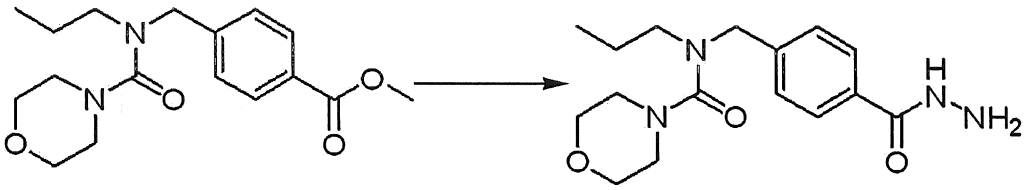
Bước 1: Metyl 4-((N-propylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 1,078 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,065 g, 1,617 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-bromopropan (0,108 ml, 1,186 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột

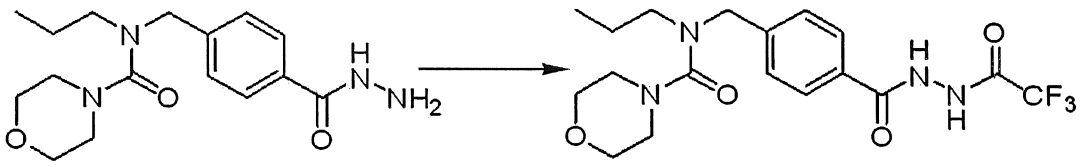
(SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-propylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,097 g, 28,3%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-propylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-propylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,097 g, 0,305 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin hydrat (0,288 ml, 6,093 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-propylmorpholin-4-cacboxamit, 0,090 g, 92,8%, dầu không màu).

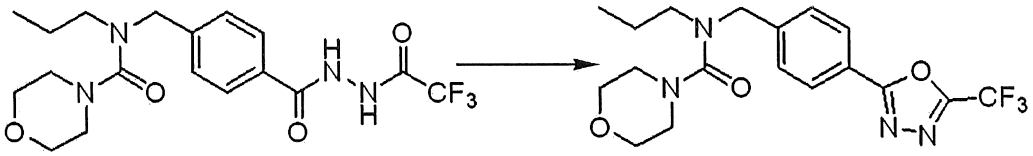
Bước 3: N-propyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-propylmorpholin-4-cacboxamit (0,087 g, 0,272 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,051 g, 0,244 mmol) và trietylamin (0,041 g, 0,407 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau

đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-propyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,081 g, 72,0%).

Bước 4: Hợp chất 21400

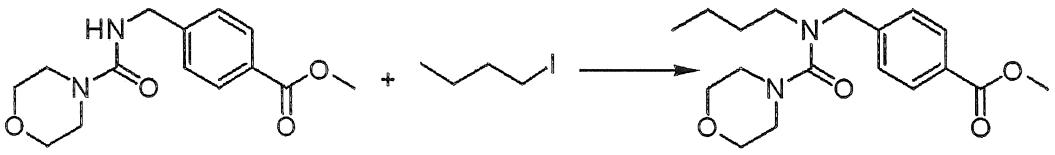


Hỗn hợp của N-propyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,081 g, 0,195 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,070 g, 0,292 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-propyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,050 g, 64,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,51 (s, 2H), 3,73 - 3,70 (m, 4H), 3,31 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,10 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,63 - 1,58 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz); LRMS (ES) m/z 399,2 (M^++1).

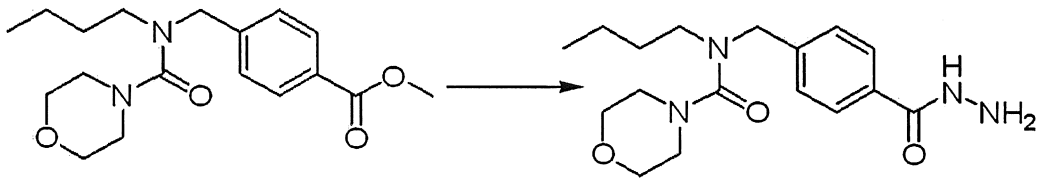
Ví dụ 71. Hợp chất 21401: N-butyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-butylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 1,078 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,065 g, 1,617 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-iodobutan (0,135 ml, 1,186 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-butylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,195 g, 54,4%).

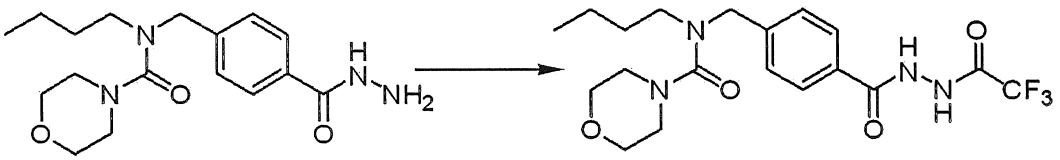
Bước 2: N-butyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-butylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,195 g, 0,583 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin hydrat (0,551 ml, 11,661 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà

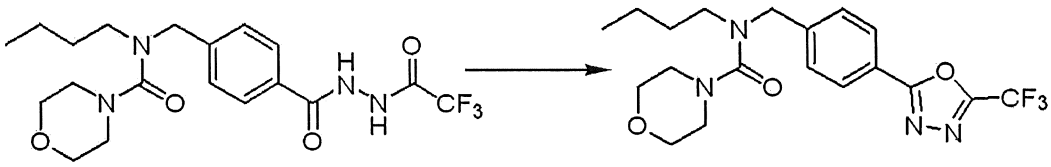
không cần tinh chế thêm (N-butyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,190 g, 97,4%, dầu không màu).

Bước3: N-butyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-butyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,188 g, 0,562 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,106 g, 0,506 mmol) và trietylamin (0,085 g, 0,843 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-butyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,132 g, 54,8%).

Bước 4: Hợp chất 21401



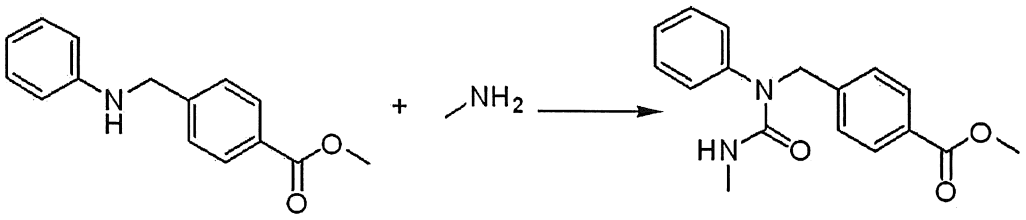
Hỗn hợp của N-butyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,132 g, 0,307 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,110 g, 0,460 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết

thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-butyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,100 g, 79,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, 2H, J = 8,4, 1,7 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,50 (s, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 4H), 3,31 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,58 - 1,53 (m, 2H), 1,32 - 1,27 (m, 2H), 0,94 - 0,92 (m, 3H)); LRMS (ES) m/z 413,2 (M^++1).

Ví dụ 72. Hợp chất 21402: 1-Metyl-3-phenyl-1-propyl-3-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure

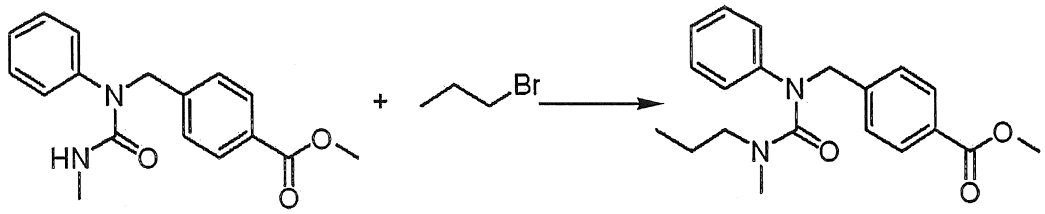
Bước 1: Metyl 4-((3-metyl-1-phenylureido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (2,000 g, 8,290 mmol), metyl amin (dung dịch 2,00 M, 6,218 ml, 12,436 mmol), N,N-diisopropyletylamin (7,220 ml, 41,452 mmol) và triphosgen (1,968 g, 6,632 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong

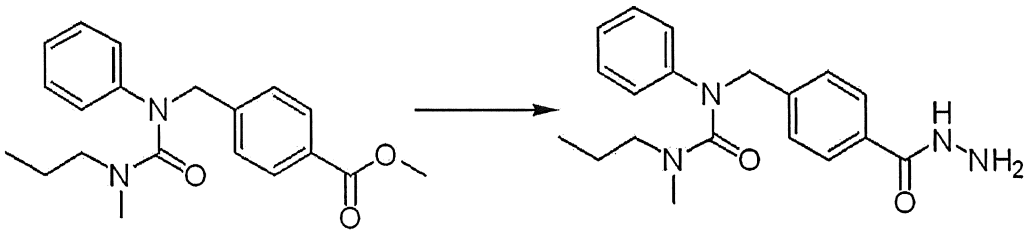
muốn metyl 4-((3-metyl-1-phenylureido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (1,500 g, 60,6%).

Bước 2: Metyl 4-((3-metyl-1-phenyl-3-propylureido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((3-metyl-1-phenylureido)metyl)benzoat (0,400 g, 1,341 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 2,011 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-bromopropan (0,134 ml, 1,475 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((3-metyl-1-phenyl-3-propylureido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,220 g, 48,2%).

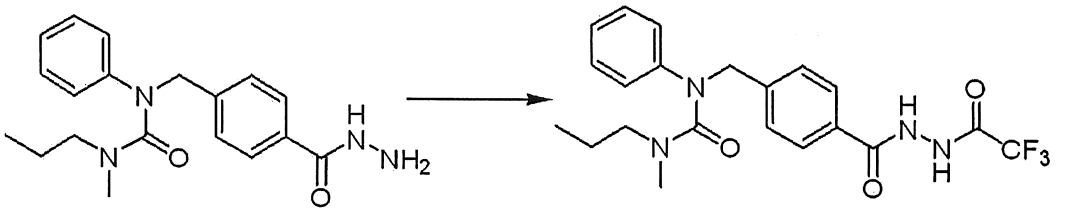
Bước3: 1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-metyl-1-phenyl-3-propylure



Dung dịch metyl 4-((3-metyl-1-phenyl-3-propylureido)metyl)benzoat (0,220 g, 0,646 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin hydrat (0,610 ml, 12,925 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản

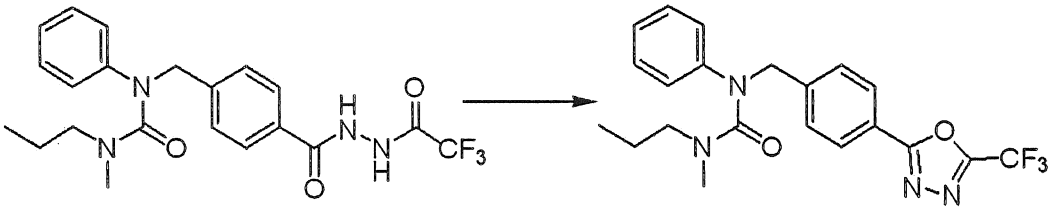
ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn 1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-metyl-1-phenyl-3-propylure dưới dạng dầu không màu (0,210 g, 95,5%).

Bước 4: 1-metyl-3-phenyl-1-propyl-3-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure



Dung dịch 1-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-metyl-1-phenyl-3-propylure (0,210 g, 0,617 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,117 g, 0,555 mmol) và trietylamin (0,094 g, 0,925 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 1-metyl-3-phenyl-1-propyl-3-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,230 g, 85,4%).

Bước 5: Hợp chất 21402

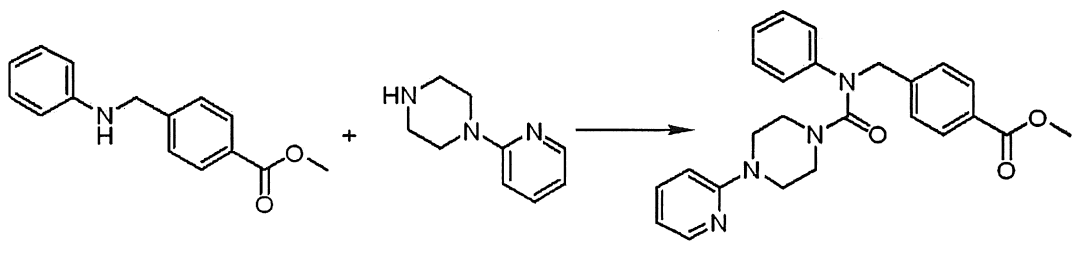


Hỗn hợp của 1-metyl-3-phenyl-1-propyl-3-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)ure (0,231 g, 0,529 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,189 g, 0,794 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn 1-metyl-3-phenyl-1-propyl-3-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,050 g, 22,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,16 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,65 (s, 3H), 1,47 - 1,46 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J = 7,4 Hz);LRMS (ES) m/z 419,2 (M^++1).

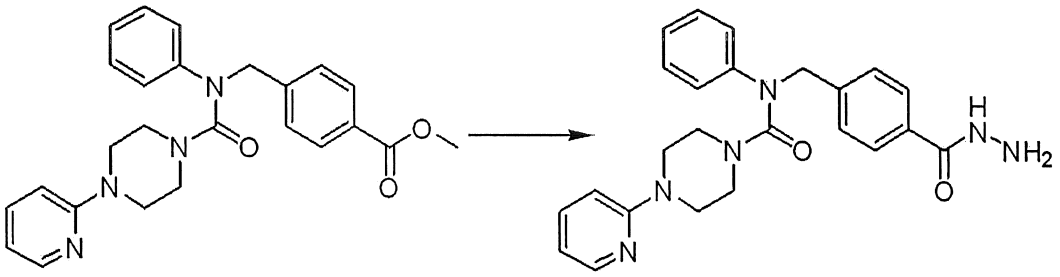
Ví dụ 73. Hợp chất 21403: N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



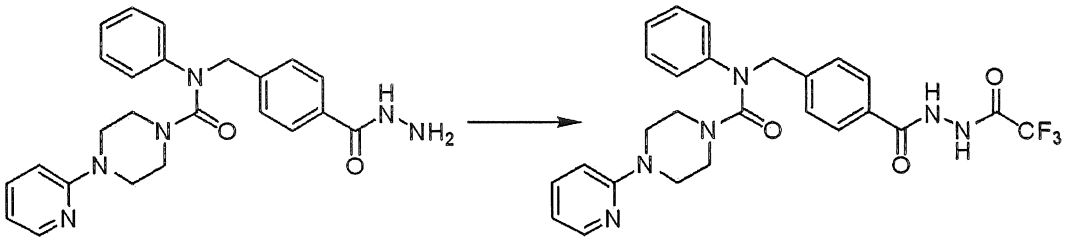
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,300 g, 1,244 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,083 ml, 6,218 mmol) và triphosgen (0,295 g, 0,995 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-(pyridin-2-yl)piperazin (0,199 ml, 1,368 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,391 g, 73,0%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit



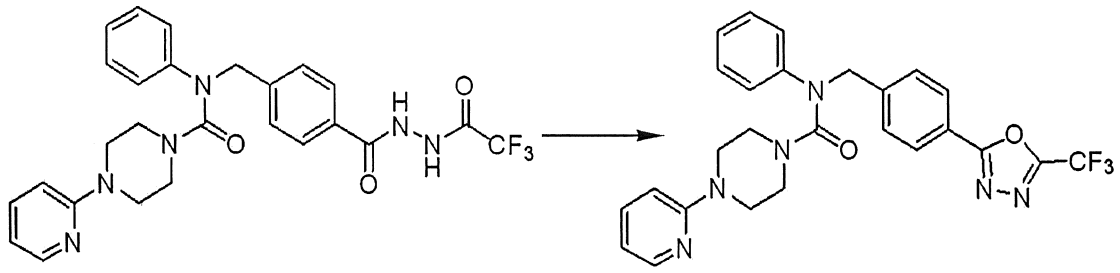
Hỗn hợp của metyl 4-((N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,391 g, 0,908 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin hydrat (0,858 ml, 18,169 mmol) trong etanol (20 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,390 g, 99,7%).

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



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,391 g, 0,908 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,172 g, 0,817 mmol) và trietylamin (0,138 g, 1,362 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,435 g, 91,0%).

Bước 4: Hợp chất 21403

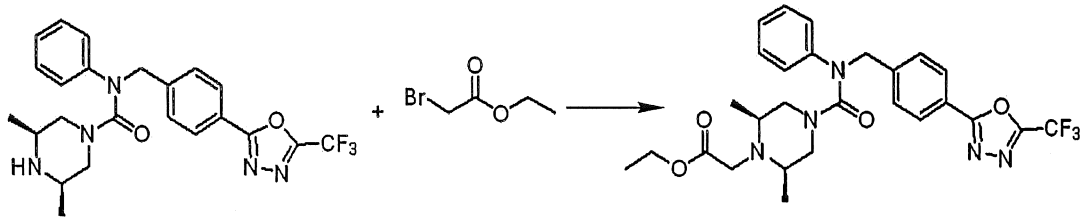


Hỗn hợp của N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,435 g, 0,826 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,295 g, 1,239 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở

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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-4-(pyridin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,320 g, 76,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,15 (m, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,67 - 6,60 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,41 (s, 8H); LRMS (ES) m/z 433,35 (M^++1).

Ví dụ 74. Hợp chất 21404: Etyl 2-((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-yl)axetat

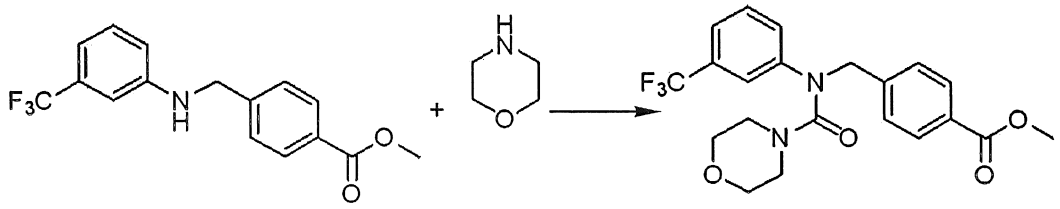


Dung dịch (3S,5R)-3,5-dimetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 0,653 mmol) được sản xuất ở ví dụ 55, etyl 2-bromoaxetat (0,164 g, 0,979 mmol) và xesi cacbonat (0,425 g, 1,306 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn etyl 2-((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-yl)axetat dưới dạng dầu không màu (0,100 g, 28,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 8,01 (m, 2H), 7,51 - 7,49 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,06 - 7,04 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,17 - 4,10 (m, 2H), 3,67 (d, 2H, *J* = 12,8 Hz), 3,48 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,43 (t, 2H, *J* = 11,7 Hz), 1,29 - 1,24 (m, 3H), 0,94 (d, 6H, *J* = 6,2 Hz); LRMS (ES) m/z 546,2 (M^++1).

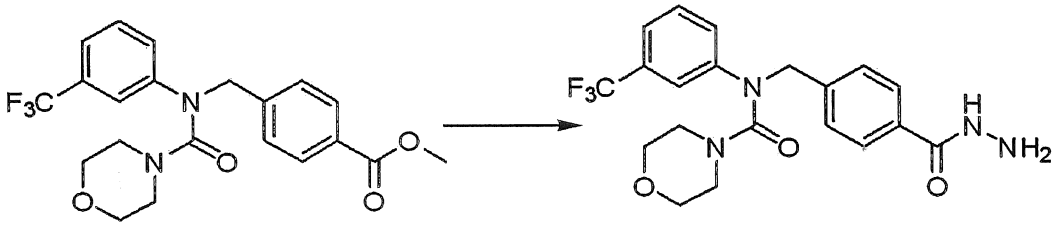
Ví dụ 75. Hợp chất 21405: N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



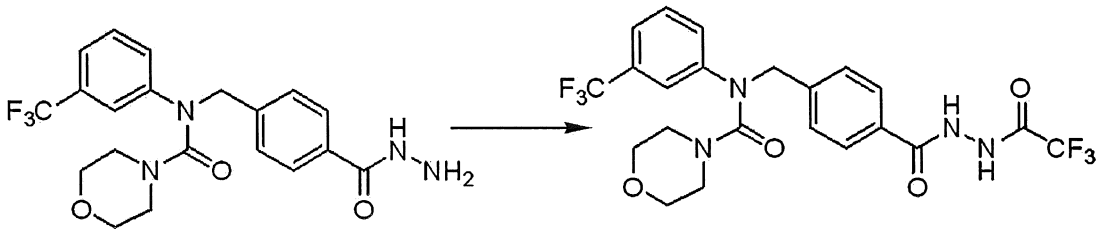
Dung dịch metyl 4-(((3-(triflometyl)phenyl)amino)metyl)benzoat (0,810 g, 2,619 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,281 ml, 13,095 mmol) và triphosgen (0,622 g, 2,095 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,249 ml, 2,881 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (1,080 g, 97,6%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,080 g, 2,557 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (2,415 ml, 51,136 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit, 1,000 g, 92,6%, dầu không màu).

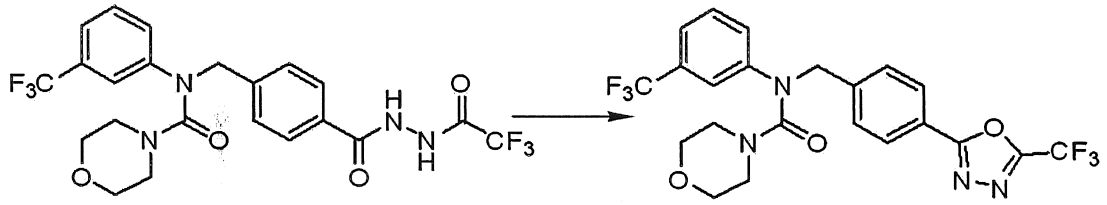
Bước 3: N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,895 g, 2,119 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,401 g, 1,907 mmol) và trietylamin (0,322 g, 3,178 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2,2-

trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,930 g, 84,7%).

Bước 4: Hợp chất 21405

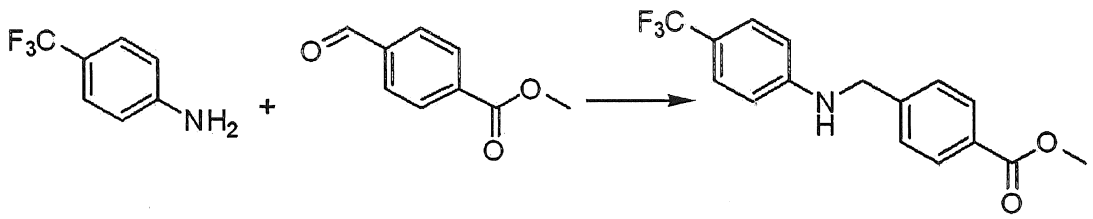


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,930 g, 1,794 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,641 g, 2,691 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,600 g, 66,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 8,06 (m, 2H), 7,54 - 7,36 (m, 5H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 4H), 3,30 - 3,27 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 501,0 (M^++1).

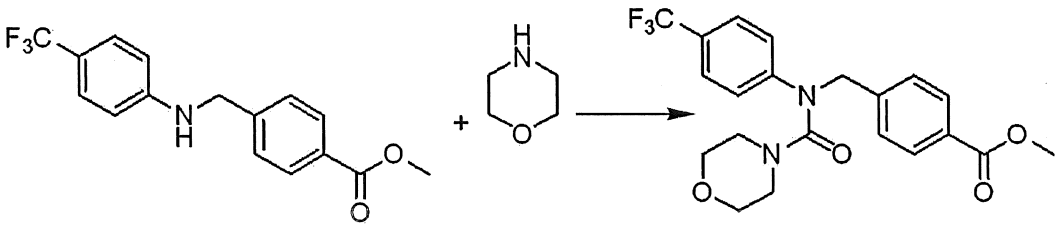
Ví dụ 76. Hợp chất 21406: N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((4-(triflometyl)phenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 4-(triflometyl)anilin (1,000 g, 6,207 mmol), metyl 4-formylbenzoat (1,121 g, 6,827 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (1,973 g, 9,310 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((4-(triflometyl)phenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,670 g, 34,9%).

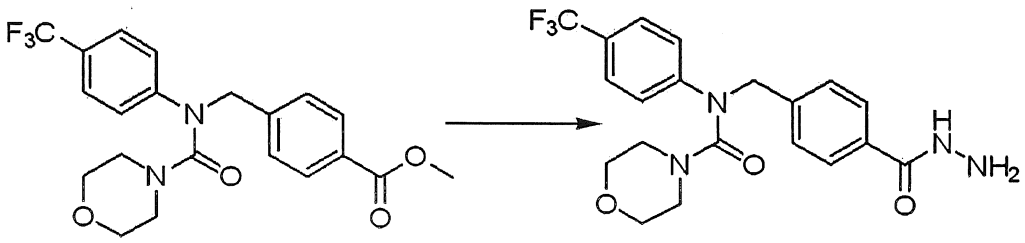
Bước 2: Metyl 4-((N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((4-(triflometyl)phenyl)amino)metyl)benzoat (0,670 g, 2,166 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,400 g, 10,831 mmol) và triphosgen (0,514 g, 1,733 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,208 g, 2,383 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột

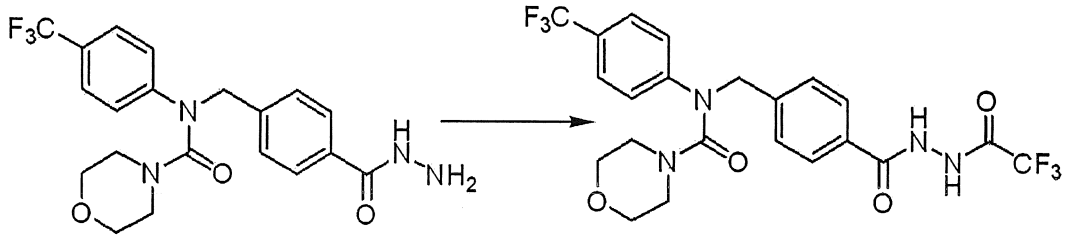
(SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,850 g, 92,9%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,859 g, 2,034 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,921 ml, 40,672 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,800 g, 93,1%, dầu không màu).

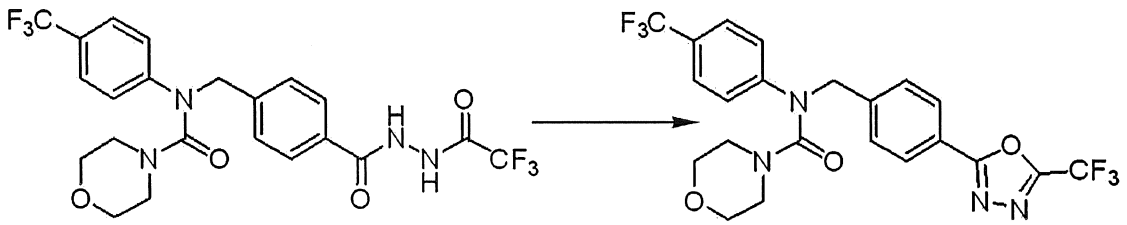
Bước 4: N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,795 g, 1,882 mmol) được sản xuất ở

bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,356 g, 1,694 mmol) và trietylamin (0,286 g, 2,823 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,481 g, 49,3%).

Bước 5: Hợp chất 21406

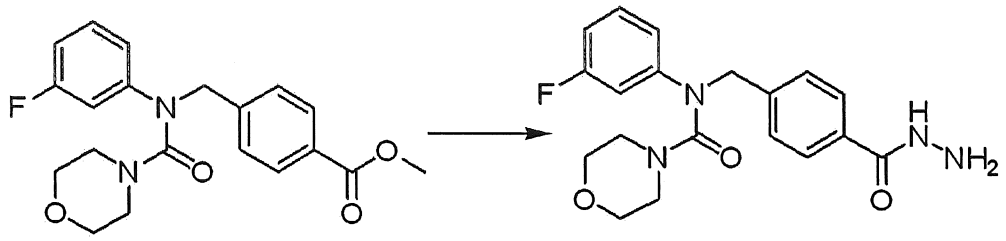


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,481 g, 0,928 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,265 g, 1,113 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,210 g, 45,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,00 (s, 2H), 3,56 - 3,54 (m, 4H), 3,31 - 3,28 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 501,0 (M^++1).

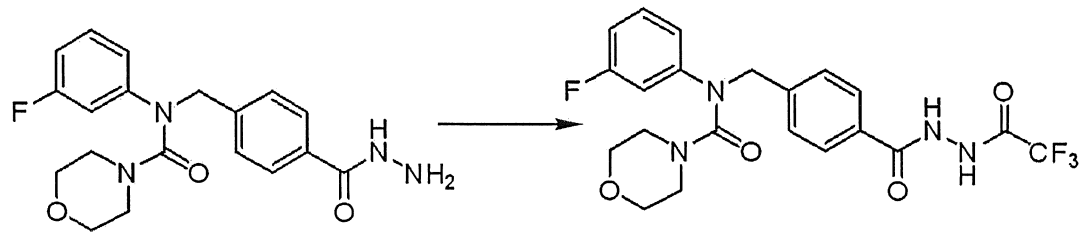
Ví dụ 77. Hợp chất 21407: N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,349 g, 0,937 mmol) và hydrazin monohydrat (0,885 ml, 18,743 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,340 g, 97,4%, dầu không màu).

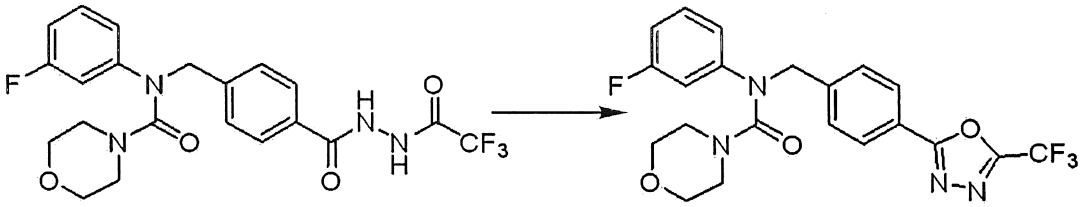
Bước 2: N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,306 g, 0,822 mmol) được sản xuất ở bước 1, anhydrit trifloaxetic (0,155 g, 0,740 mmol) và trietylamin (0,125 g, 1,233 mmol) trong diclorometan (10

ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,316 g, 82,1%).

Bước 3: Hợp chất 21407

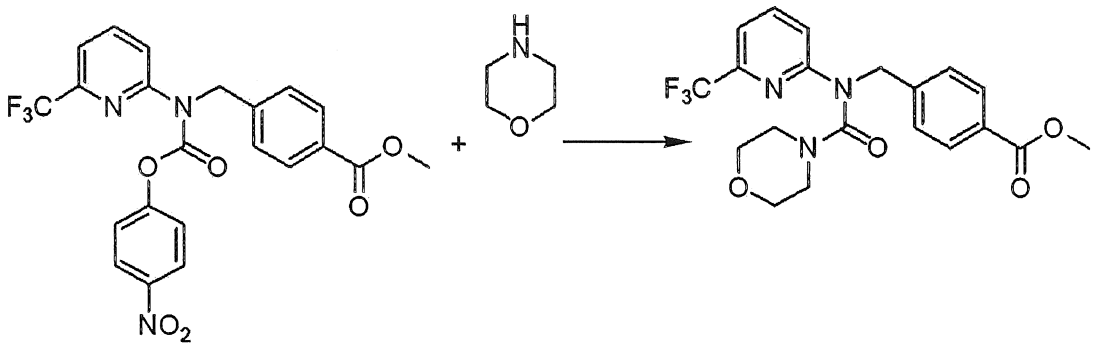


Hỗn hợp của N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,316 g, 0,675 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,193 g, 0,810 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,200 g, 65,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, J = 10,3 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,55 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,29 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 451,1 (M^++1).

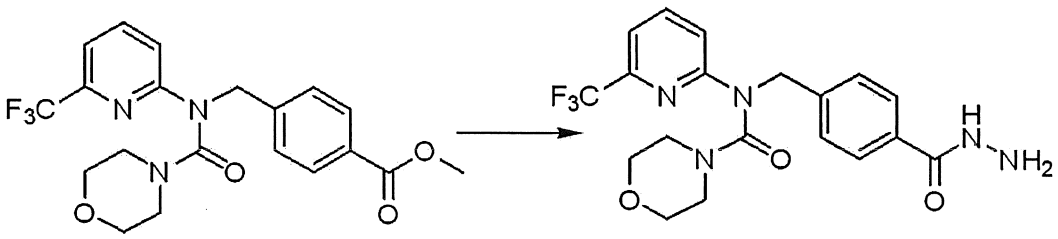
Ví dụ 78. Hợp chất 21408: N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



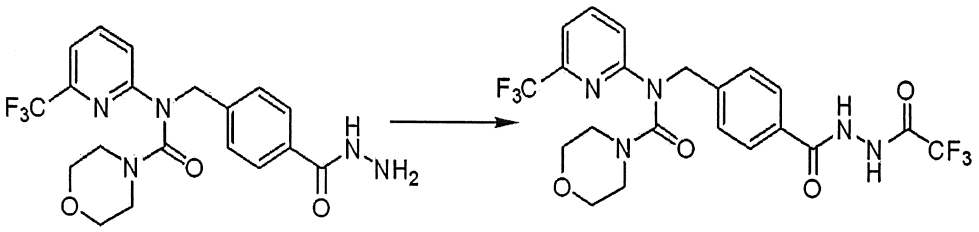
Dung dịch metyl 4-((((4-nitrophenoxy)cacbonyl)(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat (0,600 g, 1,262 mmol), morpholin (0,546 ml, 6,311 mmol) và kali cacbonat (0,349 g, 2,524 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,450 g, 84,2%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit



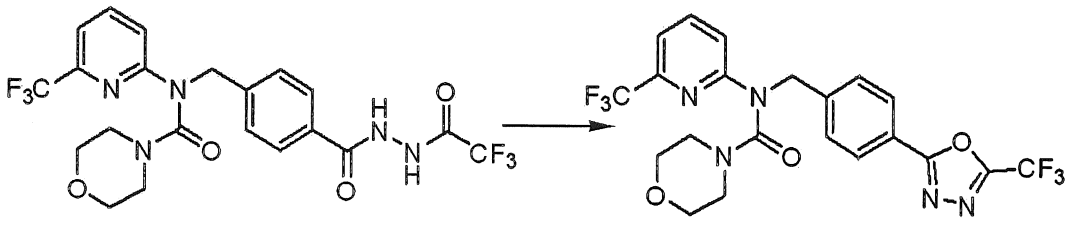
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,470 g, 1,110 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,049 ml, 22,202 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit, 0,462 g, 98,3%, dầu không màu).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit (0,462 g, 1,091 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit trifloaxetic (0,137 ml, 0,982 mmol) và trietylamin (0,227 ml, 1,637 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,380 g, 98,3%).

Bước 4: Hợp chất 21408

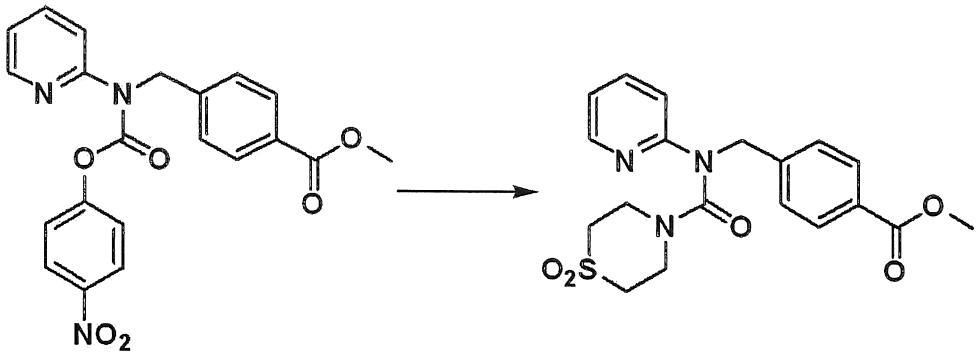


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit (0,380 g, 0,732 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,209 g, 0,878 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,180 g, 49,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 8,02 (m, 2H), 7,73 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,36 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 502,1 (M^++1).

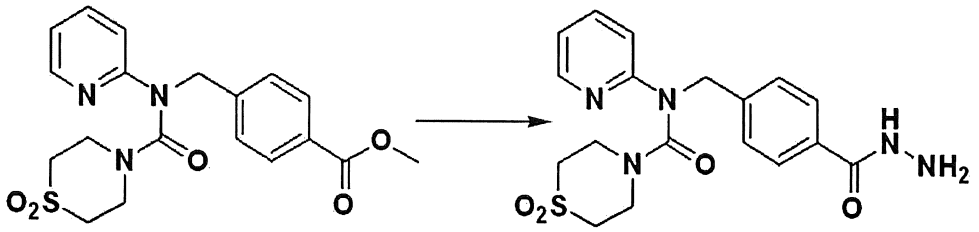
Ví dụ 79. Hợp chất 21409: N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((((4-nitrophenoxy)cacbonyl)(pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat (1,000 g, 2,455 mmol), thiomorpholin 1,1-dioxit (1,659 g, 12,274 mmol) và kali cacbonat (0,679 g, 4,909 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 40°C trong 12 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,690 g, 69,7%).

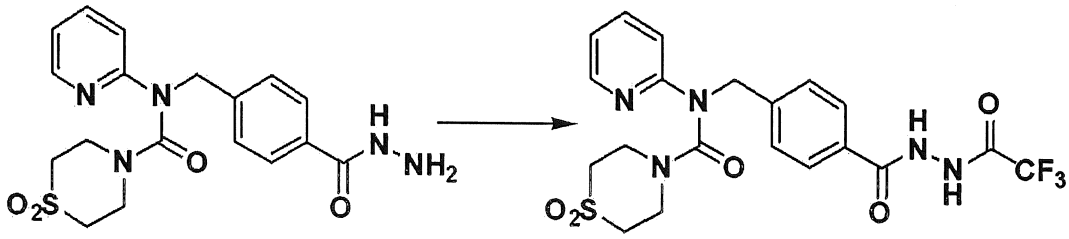
Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,690 g, 1,710 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,659 ml, 34,205 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở nhiệt độ phòng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau

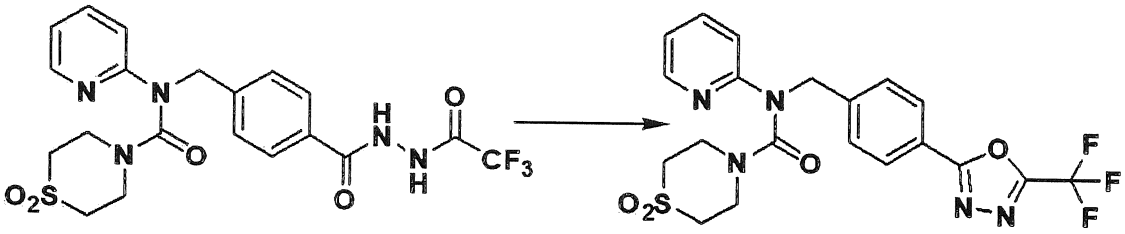
đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,138 g, 20,0%).

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



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,138 g, 0,342 mmol) được sản xuất ở bước 2 trong diclorometan (3 ml) ở 0°C được bổ sung trietylamin (0,071 ml, 0,513 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,043 ml, 0,308 mmol), và được khuấy bổ sung trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,062 g, 36,3%).

Bước 4: Hợp chất 21409

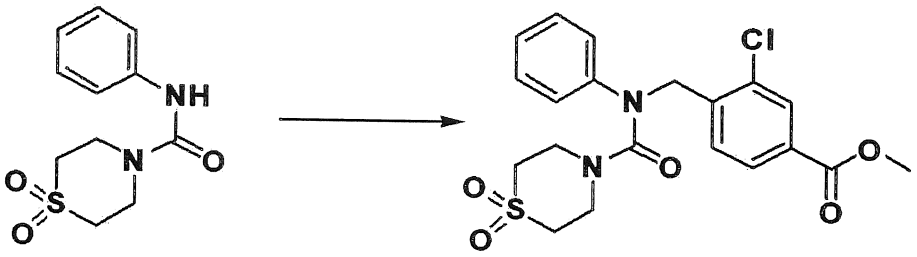


Hỗn hợp của N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,062 g, 0,124 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,038 g, 0,161 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,008 g, 13,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (m, 1 H), 8,05 (dd, 2 H, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,68 (m, 1 H), 7,60 (dd, 2 H, J = 8,1, 1,2 hz), 7,08 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 3,77 (m, 4 H), 2,93 (m, 4 H); LRMS (ES) m/z 482,1 (M^+ + H).

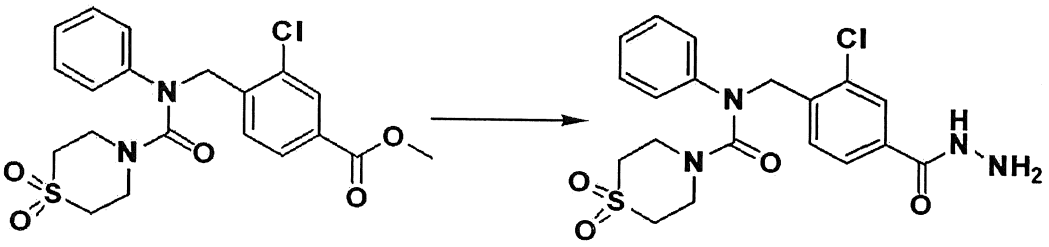
Ví dụ 80. Hợp chất 21410: N-(2-cloro-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-cloro-4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,932 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,236 g, 5,899 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-clorobenzoat (1,347 g, 5,112 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-cloro-4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (1,300 g, 75,7%).

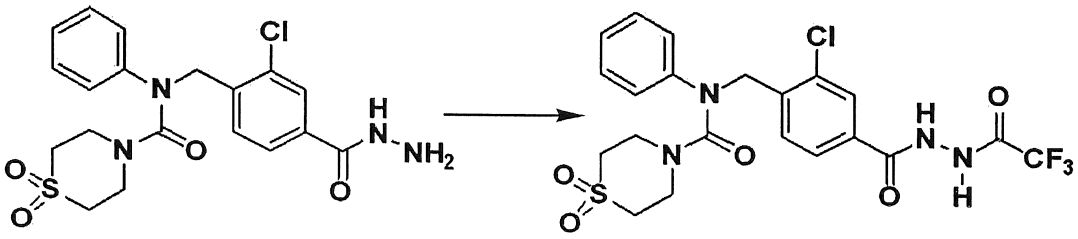
Bước 2: N-(2-cloro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 3-cloro-4-((1,1-dioxido-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,300 g, 2,975 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (2,892 ml, 59,509 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản

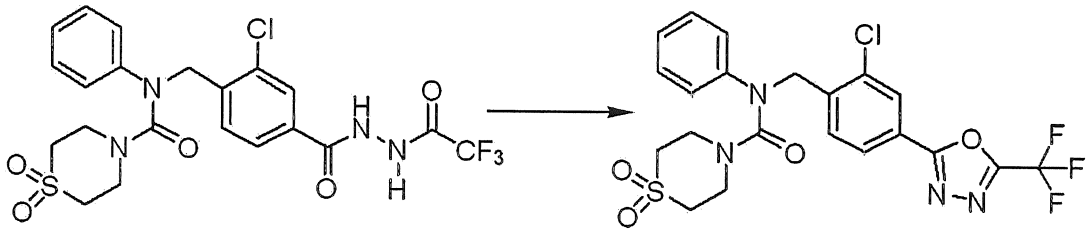
phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-cloro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,917 g, 70,5%).

Bước 3: N-(2-cloro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-cloro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 0,687 mmol) được sản xuất ở bước 2 trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung trietylamin (0,143 ml, 1,030 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,086 ml, 0,618 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-cloro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,244 g, 66,7%).

Bước 4: Hợp chất 21410

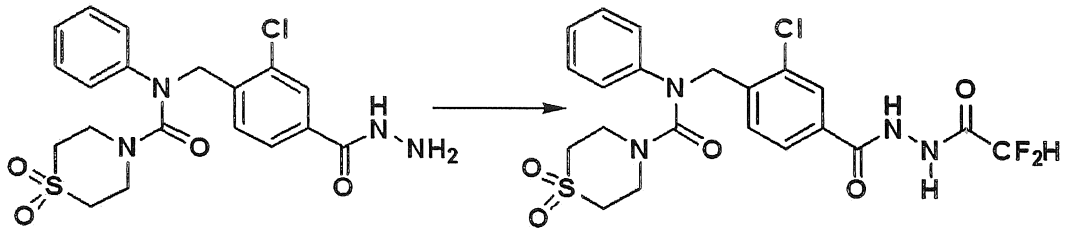


Hỗn hợp của N-(2-cloro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,244 g, 0,458 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,142 g, 0,595 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-cloro-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,167 g, 70,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 8,01 (dd, 1 H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,37 (m, 2 H), 7,30 (dd, 2 H, J = 8,6, 1,2 Hz), 7,18 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,59 (m, 4 H), 2,95 (m, 4 H); LRMS (ES) m/z 513,23 (M^+ + H).

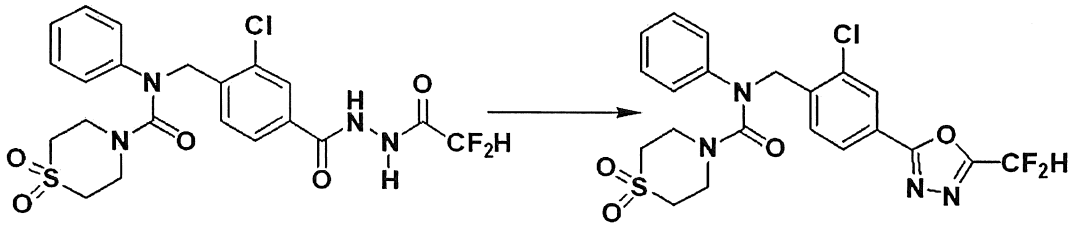
Ví dụ 81. Hợp chất 21411: N-(2-cloro-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2-cloro-4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-cloro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 0,687 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 80 trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung trietylamin (0,143 ml, 1,030 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,067 ml, 0,618 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-cloro-4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,171 g, 48,4%).

Bước 2: Hợp chất 21411



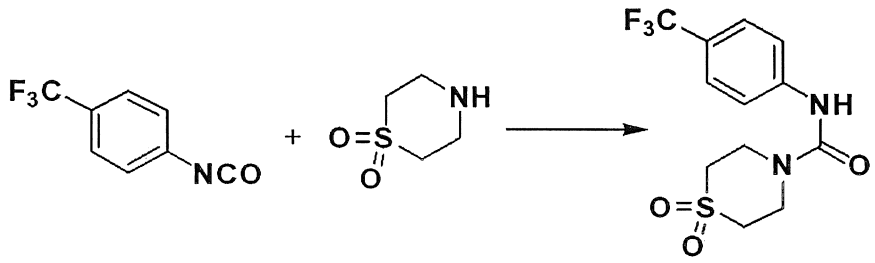
Hỗn hợp của N-(2-cloro-4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,171 g, 0,332 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,103 g, 0,432 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-cloro-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylthiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,110 g, 66,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,99 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,55 (t, 1 H, J = 51,3 Hz), 7,38 (m, 2 H), 7,30 (dd, 2 H, J = 8,6, 1,2 Hz), 7,18 (m, 1 H); LRMS (ES) m/z 497,37 (M^+ + H).

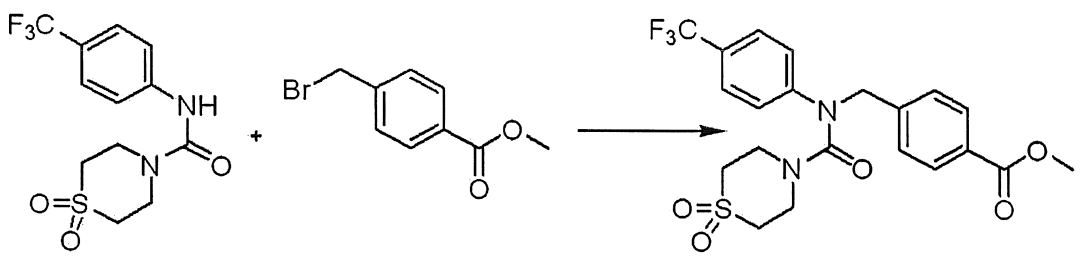
Ví dụ 82. Hợp chất 21412: N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



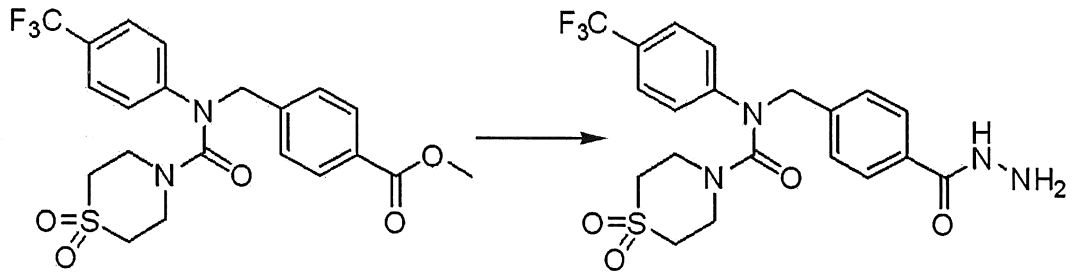
Dung dịch 1-isoxyanato-4-(triflometyl)benzen (0,500 g, 2,672 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,361 g, 2,672 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,714 g, 82,9%).

Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,714 g, 2,215 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,089 g, 2,215 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,507 g, 2,215 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bột màu trắng (0,925 g, 88,8%).

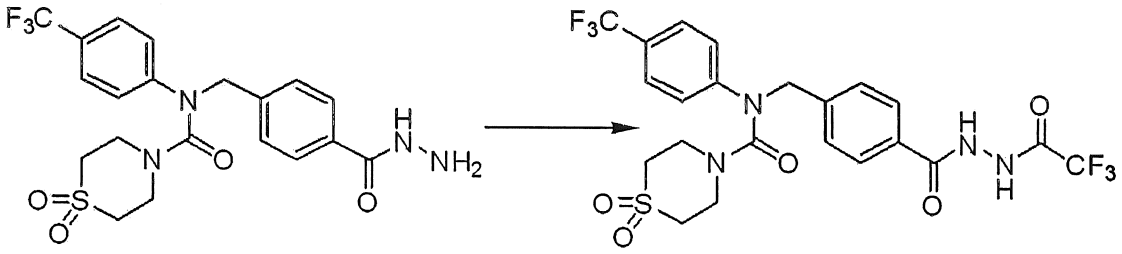
Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,638 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,602 ml, 12,753 mmol) trong etanol (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-

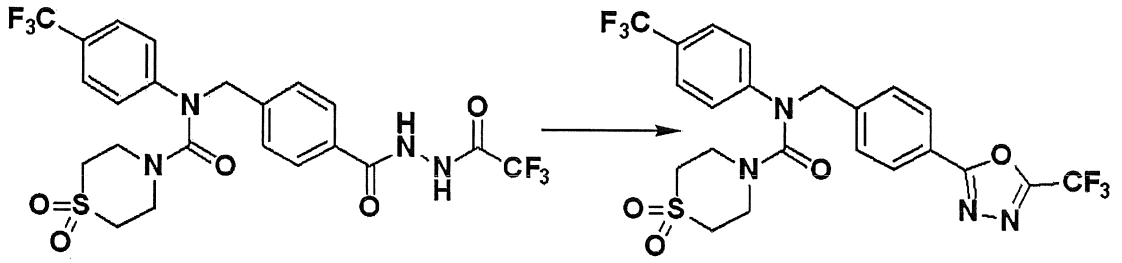
(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,222 g, 74,0%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,222 g, 0,472 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,130 ml, 0,943 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,074 ml, 0,424 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,233 g, 87,2%).

Bước 5: Hợp chất 21412

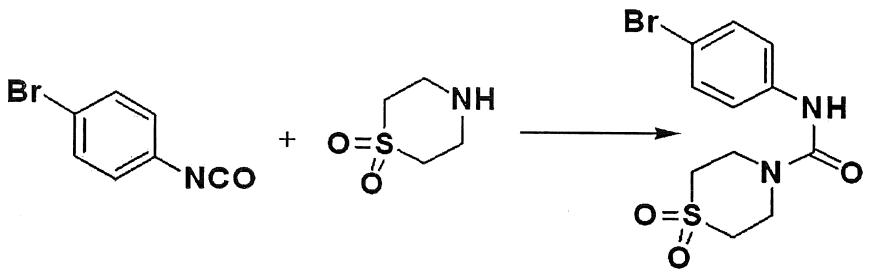


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,233 g, 0,411 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,147 g, 0,617 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,141 g, 62,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,61 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 2,91 (dd, 4H, J = 6,6, 4,0 Hz); LRMS (ESI) m/z 549,45 (M^+ + H).

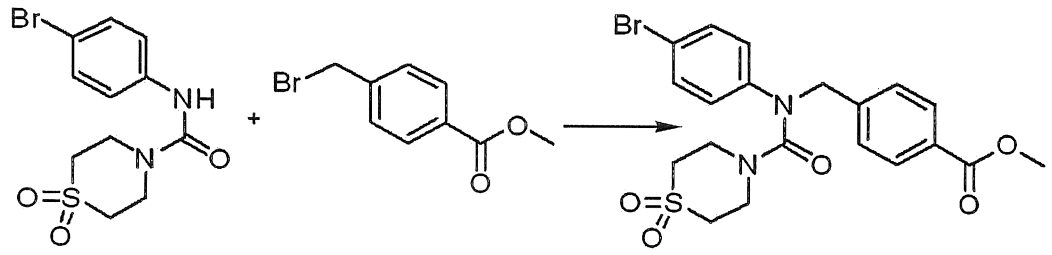
Ví dụ 83. Hợp chất 21413: N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



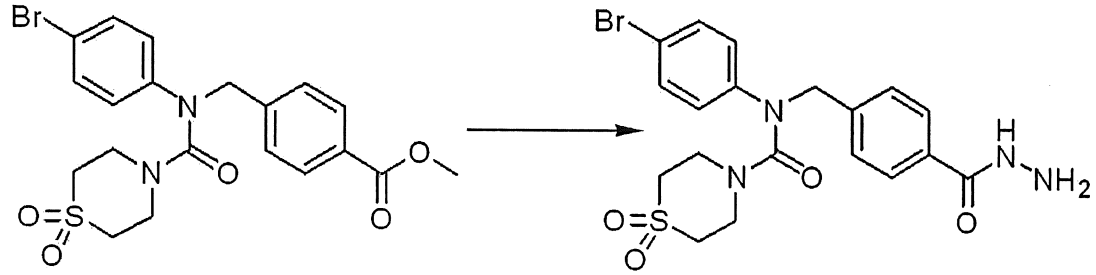
Dung dịch 1-bromo-4-isoxyanatobenzen (2,000 g, 10,100 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,365 g, 10,100 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,168 g, 94,1%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,001 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,120 g, 3,001 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,687 g, 3,001 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu trắng (1,216 g, 84,2%).

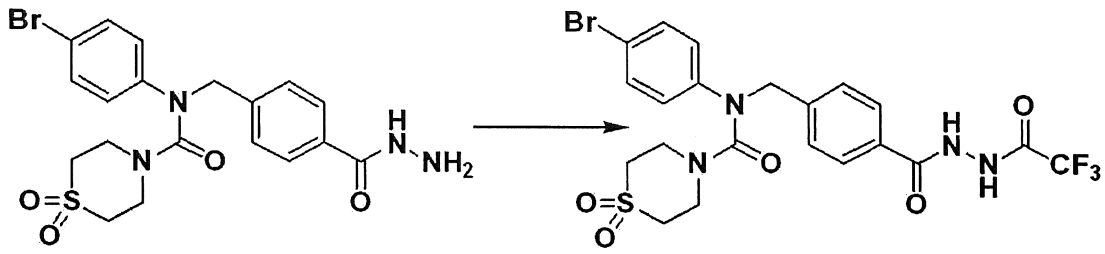
Bước 3: N-(4-bromophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,623 mmol) được sản xuất ở bước 2 và

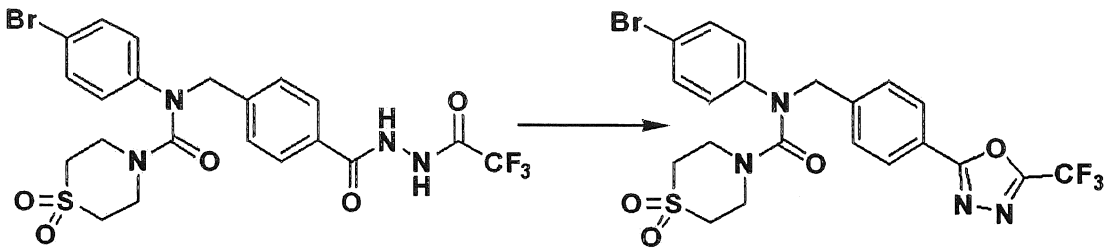
hydrazin monohydrat (0,589 ml, 12,465 mmol) trong etanol (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,204 g, 67,8%).

Bước 4: N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-bromophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,204 g, 0,423 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,117 ml, 0,846 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,066 ml, 0,380 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,214 g, 87,7%).

Bước 5: Hợp chất 21413

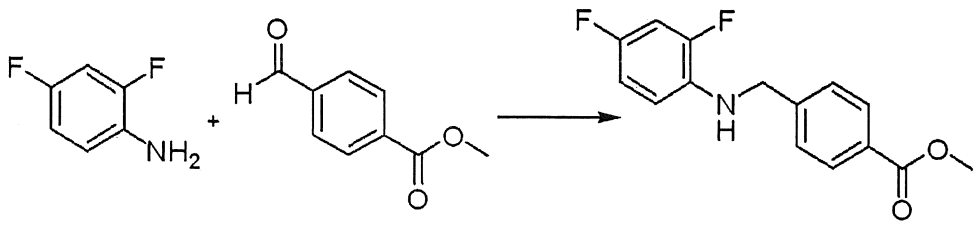


Hỗn hợp của N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,214 g, 0,371 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,132 g, 0,556 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,178 g, 86,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,71 (dd, 4H, J = 6,8, 3,8 Hz), 2,91 - 2,83 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 559,16 (M^+ + H).

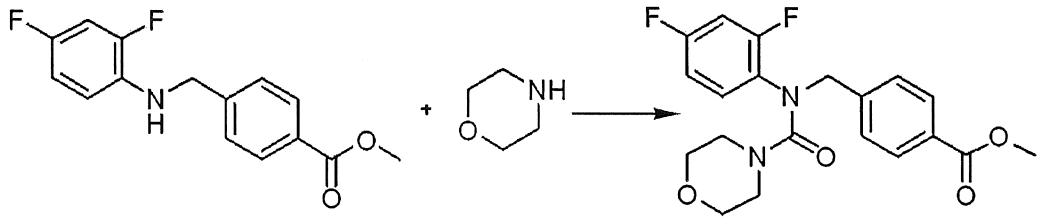
Ví dụ 84. Hợp chất 21414: N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((2,4-diflophenyl)amino)metyl)benzoat



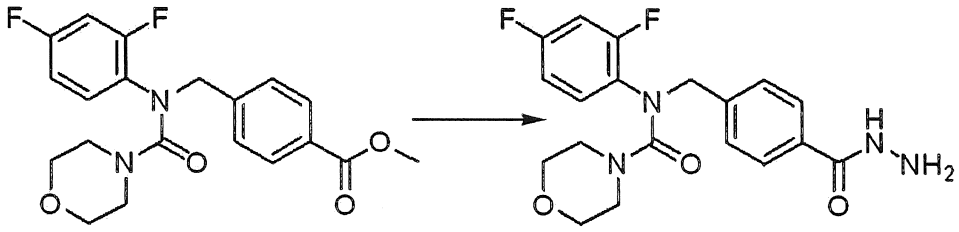
Dung dịch 2,4-difloanilin (0,500 g, 3,873 mmol), metyl 4-formylbenzoat (0,668 g, 4,066 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,903 g, 4,260 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((2,4-diflophenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,496 g, 46,1%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



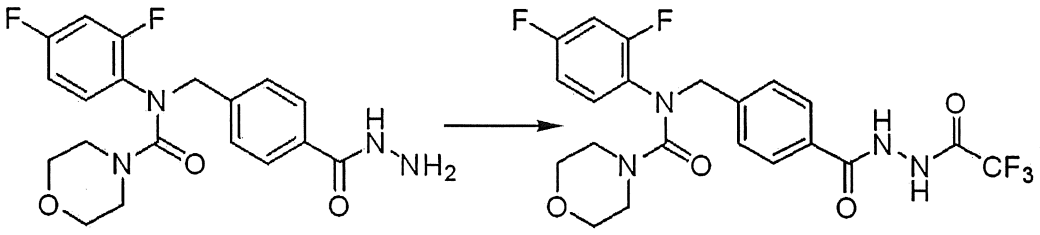
Dung dịch metyl 4-(((2,4-diflophenyl)amino)metyl)benzoat (0,496 g, 1,787 mmol) được sản xuất ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (1,855 ml, 10,722 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,265 g, 0,894 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,172 ml, 1,966 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,618 g, 88,6%).

Bước 3: N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,768 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,726 ml, 15,369 mmol) trong etanol (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,253 g, 84,3%).

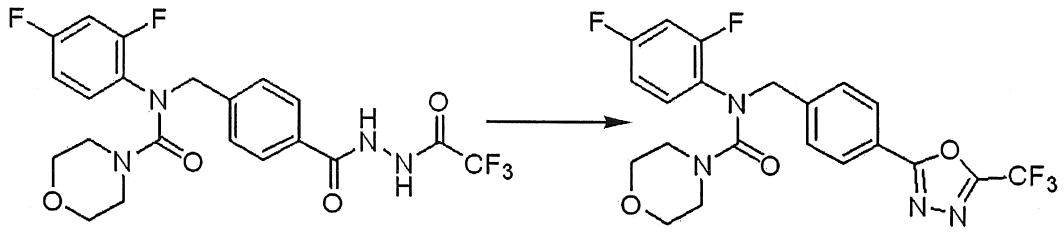
Bước 4: N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,253 g, 0,648 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,179 ml, 1,296 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,101 ml, 0,583 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ

trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,228 g, 72,2%).

Bước 5: Hợp chất 21414

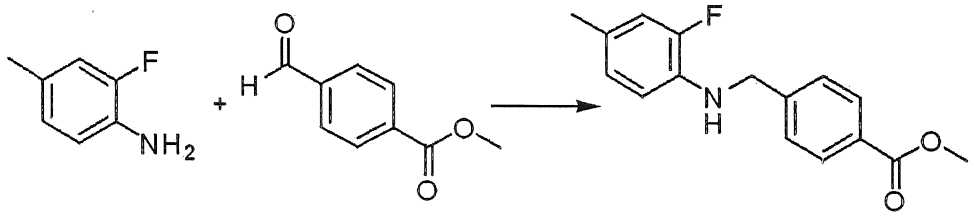


Hỗn hợp của N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,228 g, 0,468 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,167 g, 0,702 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,182 g, 82,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,65 - 6,50 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 3,35 - 3,28 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 469,11 (M^+ + H).

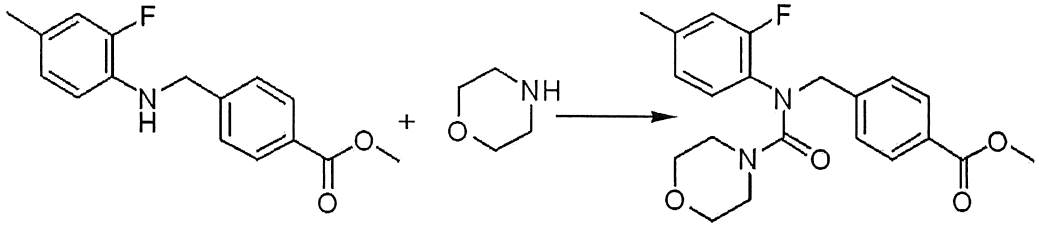
Ví dụ 85. Hợp chất 21415: N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((2-flo-4-metylphenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 2-flo-4-metylanilin (0,500 g, 3,995 mmol), metyl 4-formylbenzoat (0,689 g, 4,195 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,931 g, 4,395 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((2-flo-4-metylphenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,748 g, 68,5%).

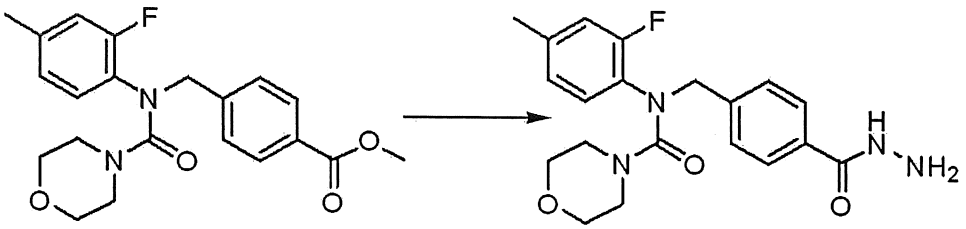
Bước 2: Metyl 4-((N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((2-flo-4-metylphenyl)amino)metyl)benzoat (0,748 g, 2,738 mmol) được sản xuất ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (2,843 ml, 16,430 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,406 g, 1,369 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở

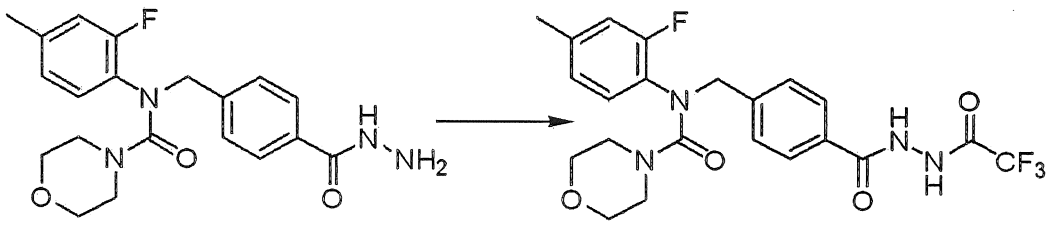
nhiệt độ phòng với morpholin (0,263 ml, 3,012 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,618 g, 58,4%).

Bước 3: N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



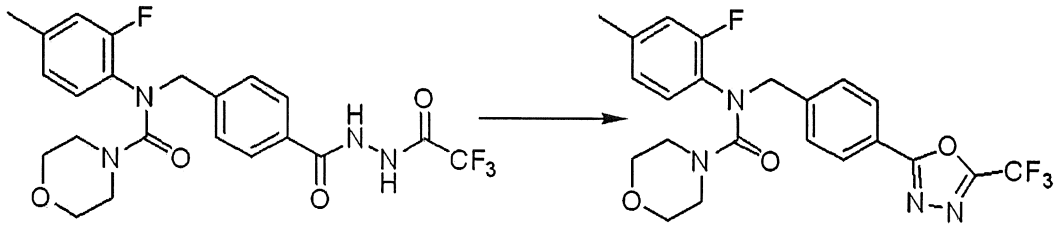
Metyl 4-((N-(4-flo-2-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,776 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,733 ml, 15,527 mmol) trong etanol (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,257 g, 85,8%).

Bước 4: N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-flo-2-metylphenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,257 g, 0,666 mmol) được sản xuất ở bước 4 và trietylamin (0,184 ml, 1,332 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,104 ml, 0,599 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,323 g, 100,6%).

Bước 5: Hợp chất 21415



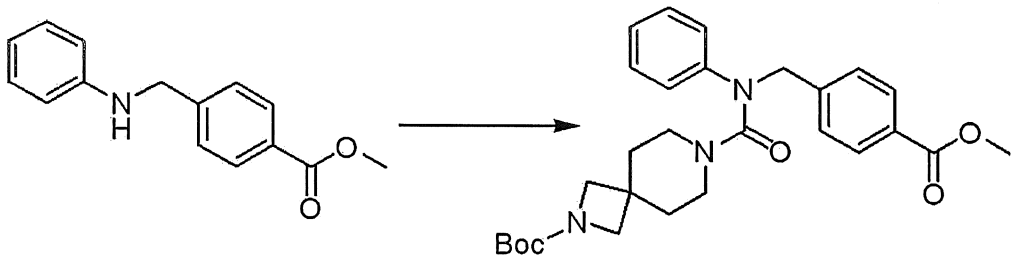
Dung dịch N-(4-flo-2-metylphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,323 g, 0,670 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,239 g, 1,004 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô

đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,219 g, 70,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 6,95 - 6,82 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 4H), 3,24 - 3,17 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 465,03 (M^+ + H).

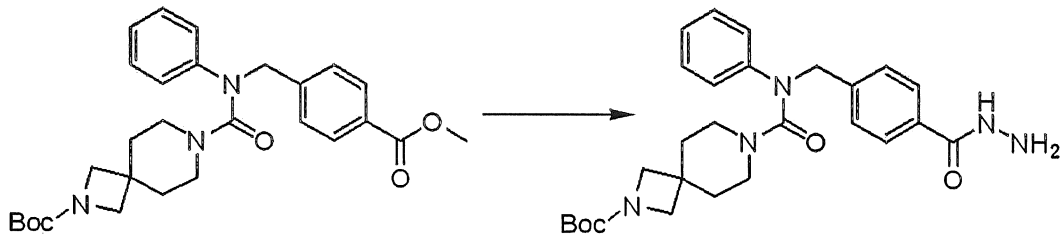
Ví dụ 86. Hợp chất 21416: Tert-butyl 7-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat

Bước 1: Tert-butyl 7-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



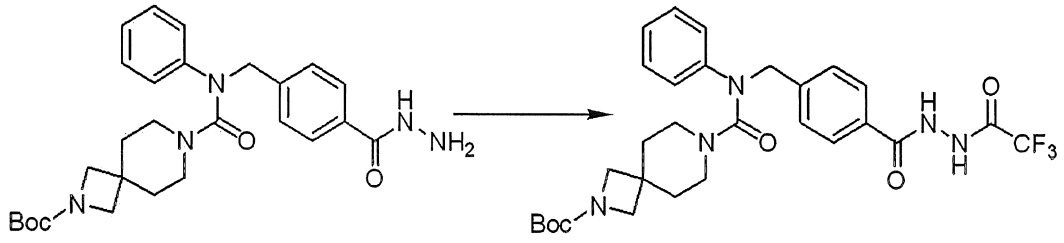
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (2,000 g, 8,289 mmol), tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,876 g, 8,289 mmol), triphosgen (1,968 g, 6,631 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (7,238 ml, 41,444 mmol) trong diclorometan (50 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút và tiếp đó được khuấy bổ sung trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 7-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu cam (3,600 g, 88,0%).

Bước 2: Tert-butyl 7-((4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



Tert-butyl 7-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (3,600 g, 7,293 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (7,085 ml, 145,867 mmol) trong etanol (40 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn tert-butyl 7-((4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,600 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

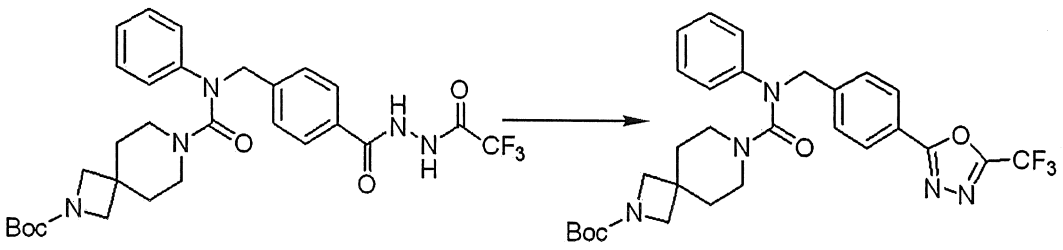
Bước 3: Tert-butyl 7-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 7-((4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (3,600 g, 7,293 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (1,516 ml, 10,940 mmol) trong diclorometan (100 ml) được trộn ở

nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,816 ml, 6,564 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 7-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,710 g, 39,8%).

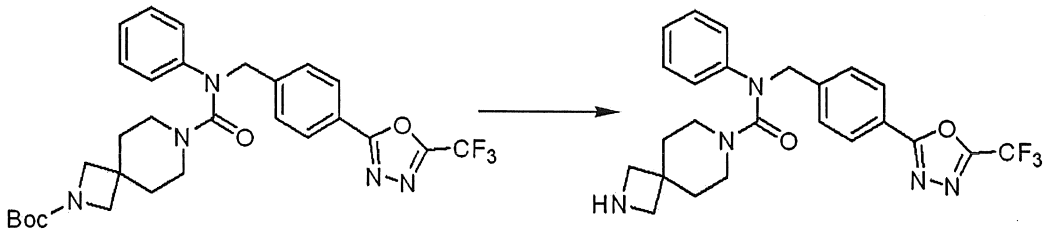
Bước 4: Hợp chất 21416



Tert-butyl 7-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,710 g, 2,900 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 1,037 g, 4,350 mmol) trong tetrahydrofuran (40 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 7-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,230 g, 74,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,50 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,31 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,13 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,07 - 7,05 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,20 (t, 4H, *J* = 5,5 Hz), 1,55 (t, 4H, *J* = 5,5 Hz), 1,43 (s, 9H), 7,13 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz).

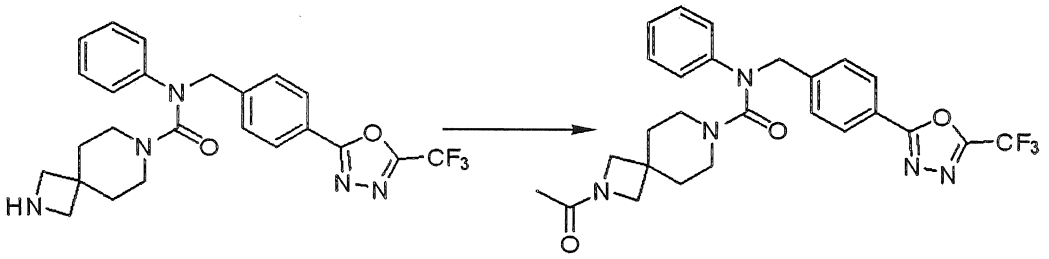
Ví dụ 87. Hợp chất 21417: N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit



Dung dịch tert-butyl 7-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,230 g, 2,152 mmol) được sản xuất ở ví dụ 86 và TFA (4,943 ml, 64,556 mmol) trong diclorometan (40 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,600 g, 59,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,64 (brs, 1H),8,00 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,29 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,13 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,02 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 4H), 3,15 - 3,13 (m, 4H), 1,65 - 1,62 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 472,2 (M^+ + 1).

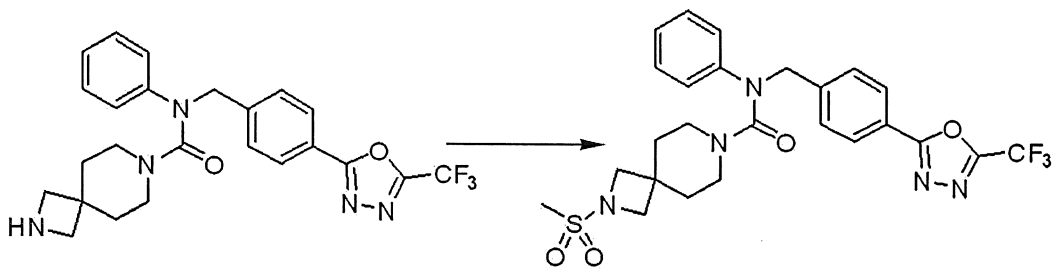
Ví dụ 88. Hợp chất 21418: 2-Axetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit



Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit (0,150 g, 0,318 mmol) được sản xuất ở ví dụ 87 và trietylamin (0,089 ml, 0,636 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở 0°C với axetyl clorua (0,034 ml, 0,477 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 2-axetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,114 g, 69,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,30 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,19 - 3,18 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,55 (t, 4H, J = 5,5 Hz); LRMS (ES) m/z 514,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 89. Hợp chất 21419: 2-(Metylsunfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit

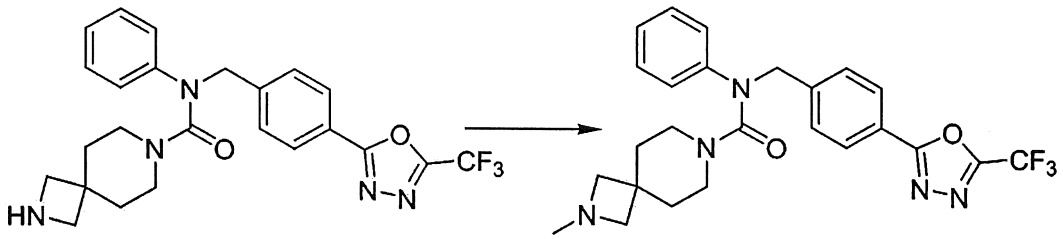


Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit (0,150 g, 0,318 mmol) được sản xuất ở ví dụ 87

và trietylamin (0,088 ml, 0,636 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở 0°C với metansunfonyl clorua (0,037 ml, 0,477 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-60%) để thu được hợp chất mong muốn 2-(metylsunfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,097 g, 55,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,30 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,18 (t, 4H, J = 5,5 Hz), 2,82 (s, 3H), 1,58 (t, 4H, J = 5,5 Hz); LRMS (ES) m/z 550,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 90. Hợp chất 21420: 2-Metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit

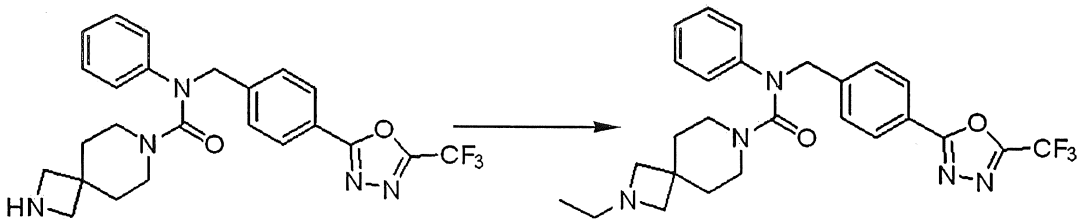


Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit (0,150 g, 0,318 mmol) được sản xuất ở ví dụ 87 và formandehit (37,00% trong nước, 0,036 ml, 0,477 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,135 g, 0,636 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp

chất mong muốn 2-metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 64,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,29 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,65 (brs, 4H), 3,16 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 2,74 (s, 3H), 1,67 (t, 4H, J = 5,4 Hz); LRMS (ES) m/z 486,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 91. Hợp chất 21421: 2-Etyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit



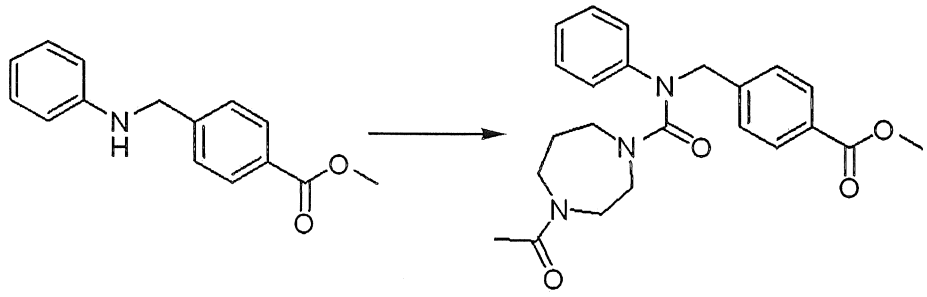
Dung dịch N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit (0,150 g, 0,318 mmol) được sản xuất ở ví dụ 87 và axetandehit (0,027 ml, 0,477 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,135 g, 0,636 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn 2-etyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,014 g, 44,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,29 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,89 (s, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,23 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,10 -

3,06 (m, 4H), 1,76 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 1,64 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 500,4 (M^+ + 1).

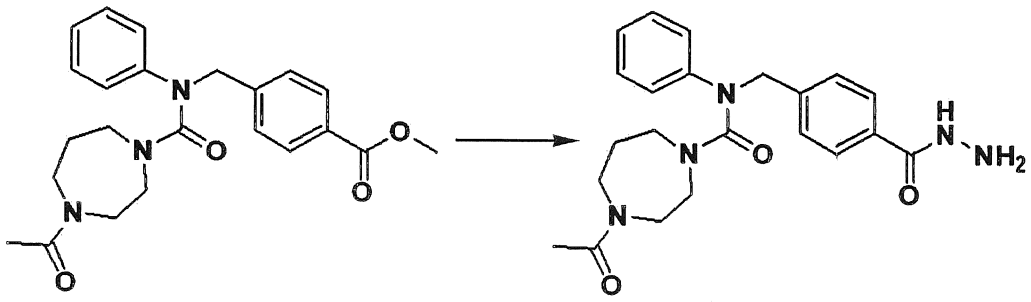
Ví dụ 92. Hợp chất 21422: 4-Axetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-axetyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat



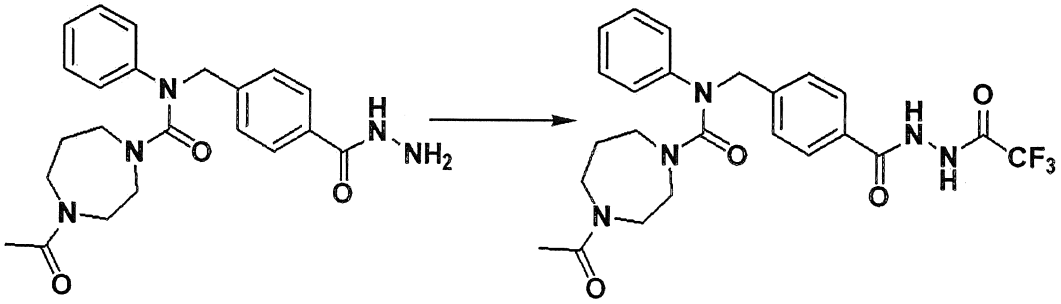
Dung dịch metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 2,072 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,492 g, 1,658 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,810 ml, 10,361 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-(1,4-diazepan-1-yl)ethan-1-one (0,354 g, 2,487 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((4-axetyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,844 g, 99,5%).

Bước 2: 4-Axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit



Metyl 4-((4-axetyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,844 g, 2,061 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (2,002 ml, 41,222 mmol) trong etanol (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn 4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,807 g, 95,6%, chất rắn màu trắng).

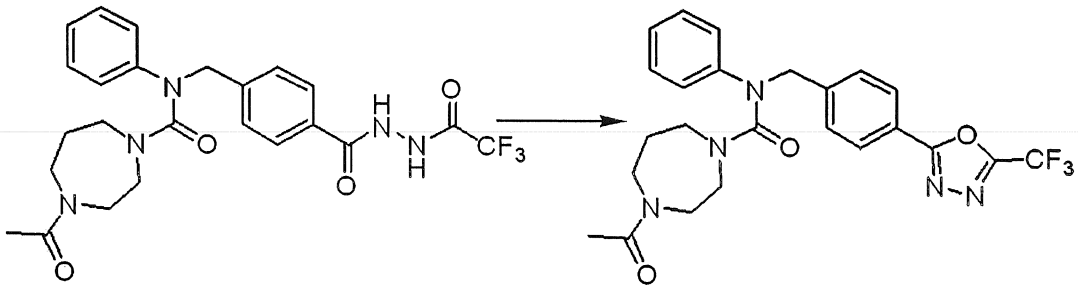
Bước 3: 4-Axetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit



Dung dịch 4-axetyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit (0,807 g, 1,971 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,410 ml, 2,956 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,247 ml, 1,774 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được

cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn 4-axetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,517 g, 51,9%).

Bước 4: Hợp chất 21422

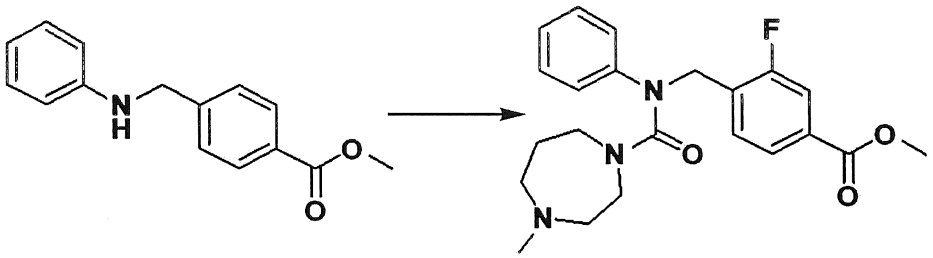


4-Axetyl-N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit (0,517 g, 1,023 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,366 g, 1,534 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được hợp chất mong muốn 4-axetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1,4-diazepan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,211 g, 42,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 8,01 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 4,86 - 4,85 (m, 2H), 3,47 - 3,34 (m, 6H), 3,22 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,12 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 2,03 (s, 3H), 1,71 - 1,69 (m, 1H), 1,55 - 1,52 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 488,5 (M^+ + 1).

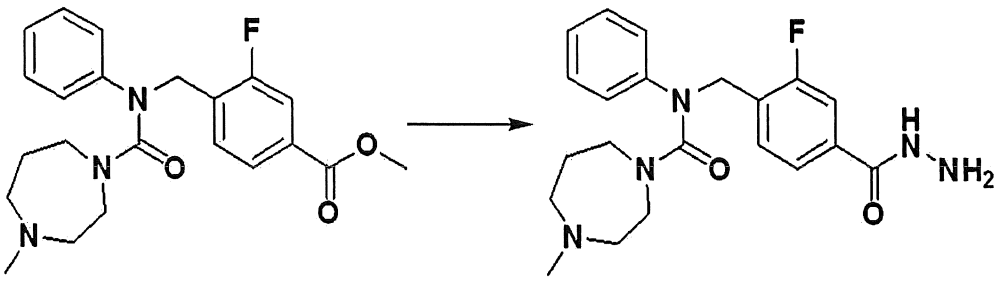
Ví dụ 93. Hợp chất 21423: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat



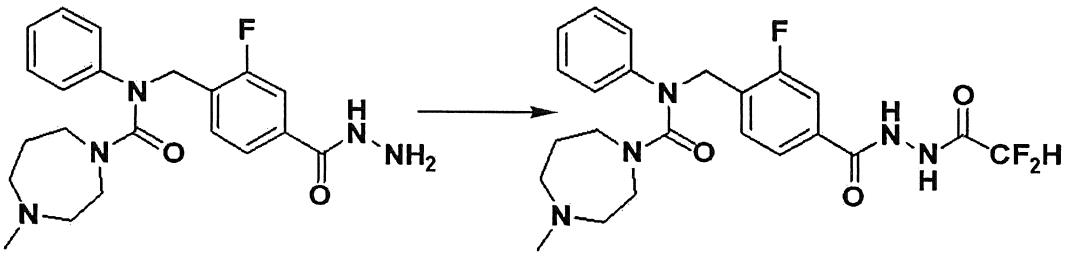
Dung dịch metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,928 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,458 g, 1,543 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,684 ml, 9,642 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với 1-metyl-1,4-diazepan (0,264 g, 2,314 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,684 g, 88,8%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit



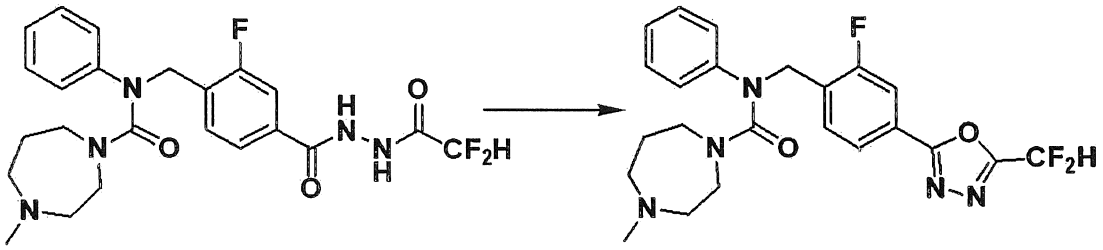
Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,684 g, 1,712 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,663 ml, 34,245 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,674 g, 98,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit (0,674 g, 1,687 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,351 ml, 2,531 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,165 ml, 1,519 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,598 g, 74,2%).

Bước 4: Hợp chất 21423

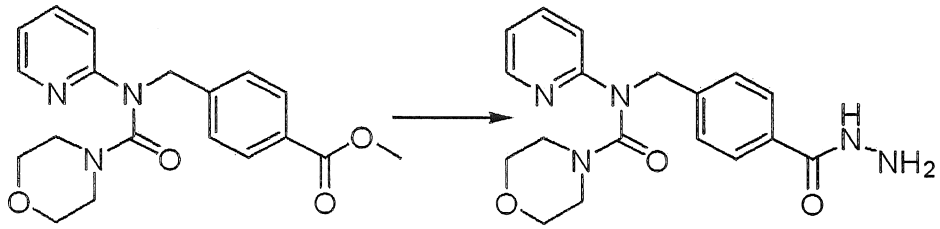


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit (0,587 g, 1,229 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,439 g, 1,844 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenyl-1,4-diazepan-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,215 g, 38,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,84 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,30 (t, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,12 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 7,06 - 6,77 (m, 3 H), 4,93 (s, 2 H), 3,47 (brs, 2 H), 3,15 (brs, 2 H), 2,64 - 2,57 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H), 1,84 (brs, 2 H); LRMS (ES) m/z 460,3(M^+ + 1).

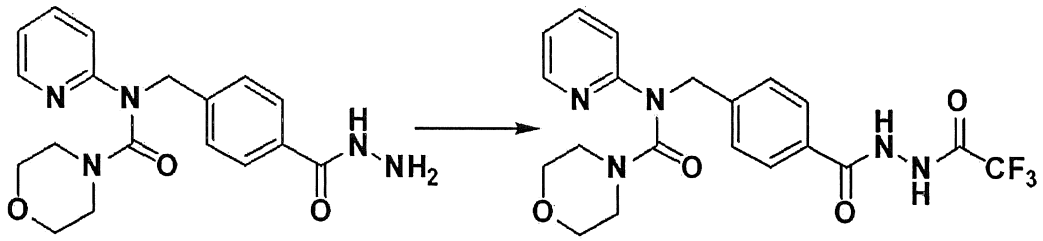
Ví dụ 94. Hợp chất 21424: N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit



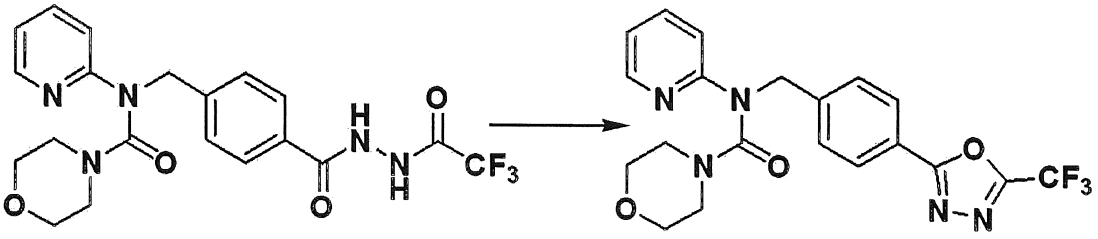
Metyl 4-((N-(pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,844 mmol) và hydrazin monohydrat (0,820 ml, 16,883 mmol) trong etanol (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,300 g, 100,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

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



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit (0,300 g, 0,844 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,176 ml, 1,266 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,114 ml, 0,760 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,069 g, 18,1%).

Bước 3: Hợp chất 21424

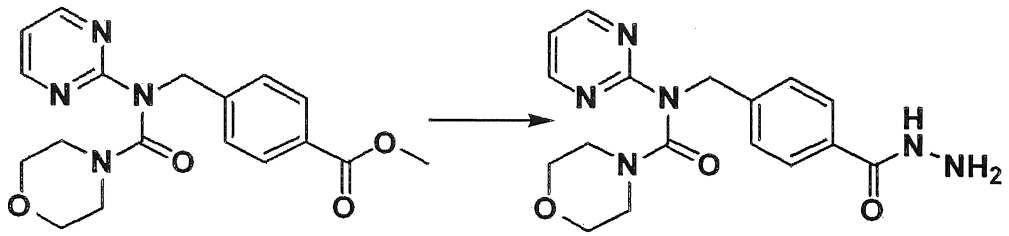


N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,069 g, 0,153 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,055 g, 0,229 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit (gắn kèm với cột Na_2SO_4 khan) để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-2,5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,003 g, 4,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 - 8,39 (m, 1H), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,64 - 7,60 (m, 3H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,56 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,32 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 434,4 (M^+ + 1).

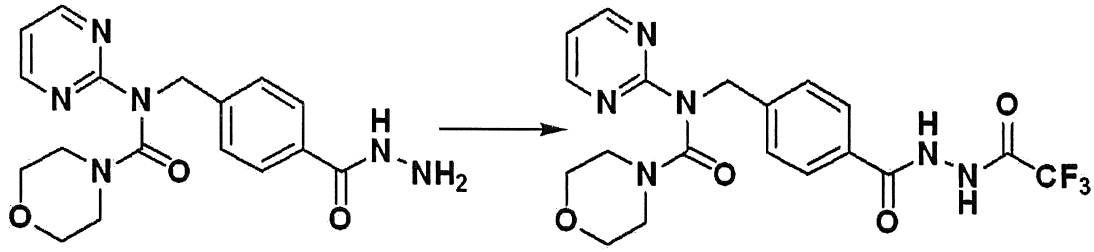
Ví dụ 95. Hợp chất 21425: N-(pyrimidin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 4-((N-(pyrimidin-2-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,842 mmol) và hydrazin monohydrat (0,818 ml, 16,836 mmol) trong etanol (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về 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 N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,300 g, 100,0%, chất rắn màu vàng).

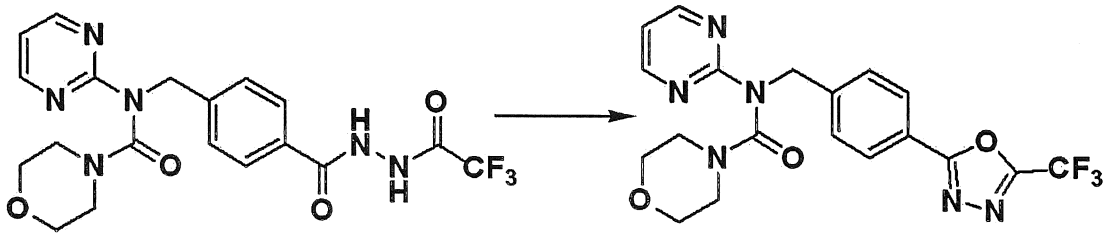
Bước 2: N-(pyrimidin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyrimidin-2-yl)morpholin-4-cacboxamit (0,300 g, 0,842 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,175 ml, 1,263 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,105 ml, 0,758 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyrimidin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-

cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,034 g, 8,9%).

Bước 3: Hợp chất 21425

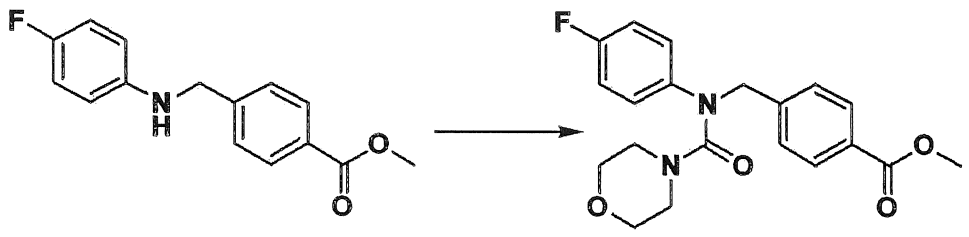


N-(pyrimidin-2-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,034 g, 0,075 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,027 g, 0,113 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit (gắn kèm với cột Na_2SO_4 khan) để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyrimidin-2-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,006 g, 18,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,08 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 5,20 (s, 2H), 3,56 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,47 - 3,46 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 435,3 (M^+ + 1).

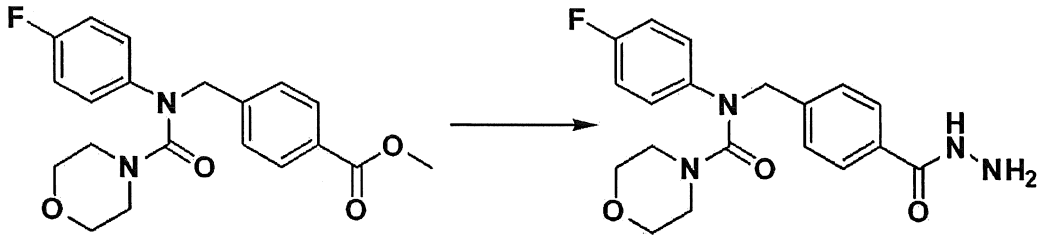
Ví dụ 96. Hợp chất 21426: N-(4-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



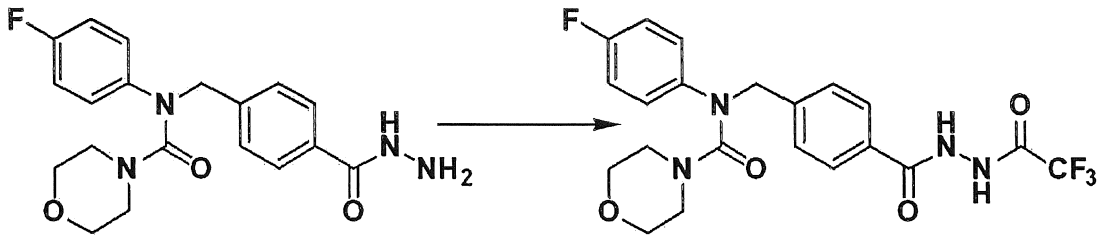
Metyl 4-(((4-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,928 mmol), morpholin-4-cacbonyl clorua (0,248 ml, 2,121 mmol), DMAP (0,016 ml, 0,096 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,246 g, 9,642 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong toluen (10 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,277 g, 38,6%).

Bước 2: N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



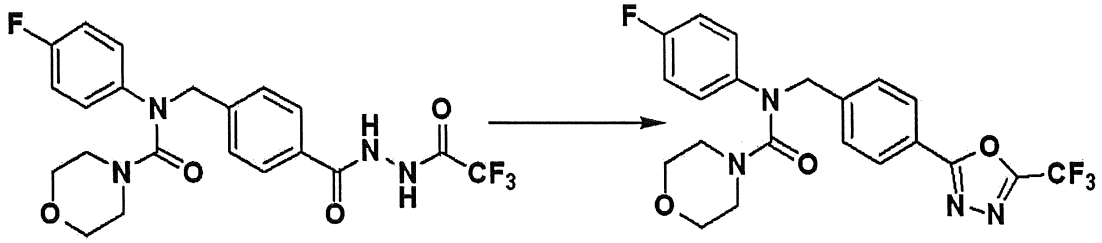
Metyl 4-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,277 g, 0,744 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,723 ml, 14,876 mmol) trong etanol (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng 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 N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,277 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

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



Dung dịch N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,277 g, 0,744 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,155 ml, 1,116 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,100 ml, 0,669 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,050 g, 14,4%).

Bước 4: Hợp chất 21426



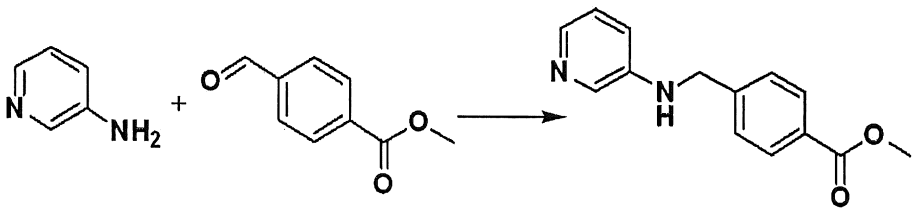
Dung dịch N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,050 g, 0,107 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,038 g, 0,160 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản

phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,025 g, 52,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,05 - 6,99 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 3,51 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,25 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 451,2 (M^+ + 1).

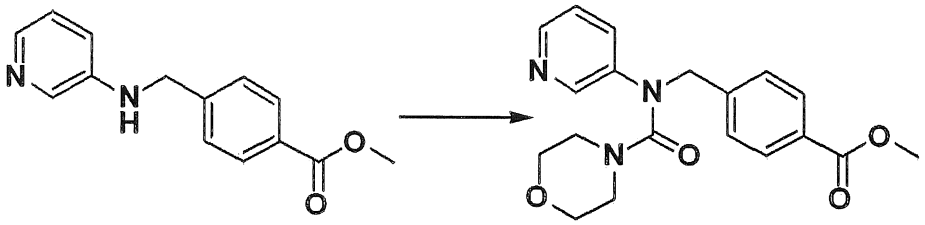
Ví dụ 97. Hợp chất 21427: N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

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



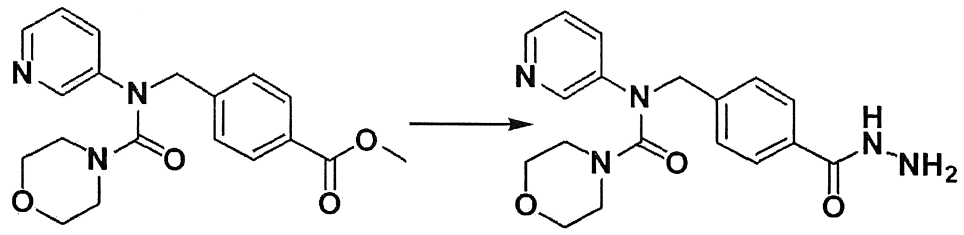
Dung dịch pyridin-3-amin (0,500 g, 5,312 mmol) và metyl 4-formylbenzoat (1,308 g, 7,969 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (2,252 g, 10,625 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((pyridin-3-ylamino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,458 g, 35,6%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((pyridin-3-ylamino)metyl)benzoat (0,450 g, 1,857 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,441 g, 1,486 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,622 ml, 9,287 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,195 ml, 2,229 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,517 g, 78,3%).

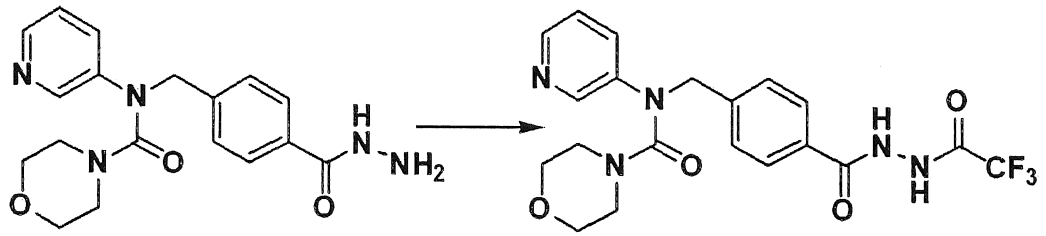
Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 4-((N-(pyridin-3-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,160 g, 0,450 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,438 ml, 9,004 mmol) trong etanol (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về 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 N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-

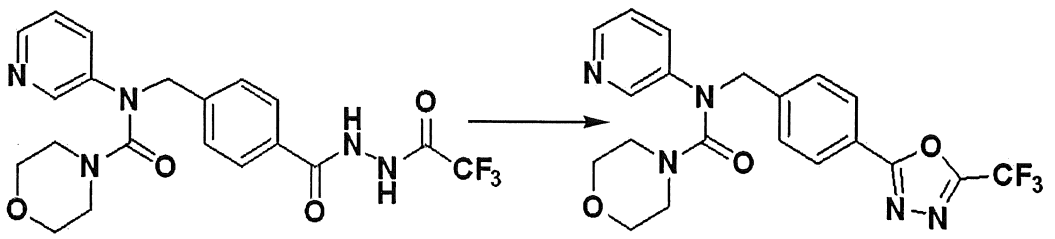
yl)morpholin-4-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,160 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

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



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-yl)morpholin-4-cacboxamit (0,322 g, 0,906 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,189 ml, 1,359 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,113 ml, 0,815 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,107 g, 26,2%).

Bước 5: Hợp chất 21427



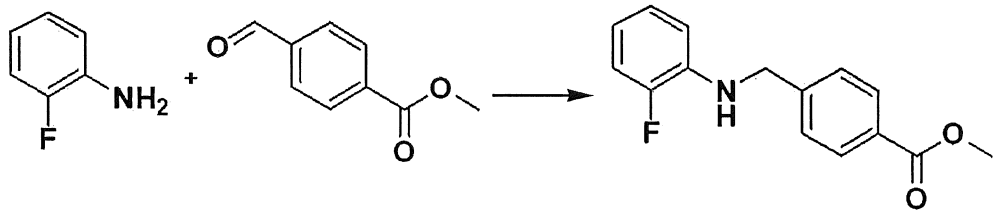
N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,107 g, 0,237 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng

Burgess, 0,085 g, 0,356 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-3-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,003 g, 2,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,52 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 434,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 98. Hợp chất 21428: N-(2-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

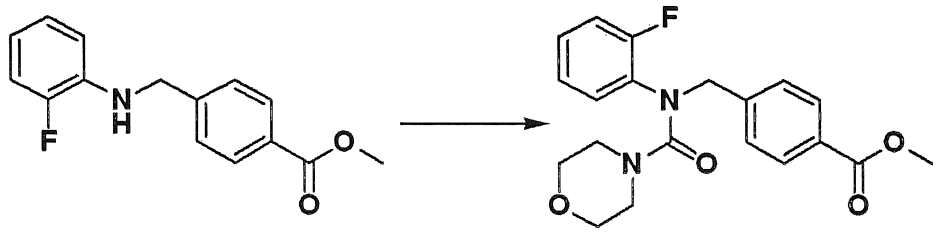
Bước 1: Metyl 4-(((2-flophenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 2-floanilin (0,500 g, 4,500 mmol) và metyl 4-formylbenzoat (1,108 g, 6,749 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (1,907 g, 8,999 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc

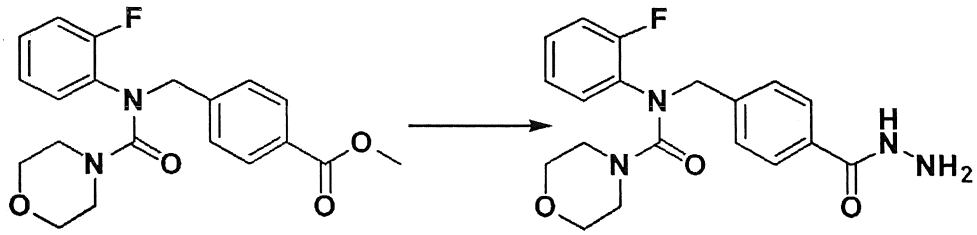
được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((2-flophenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,582 g, 49,9%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(2-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



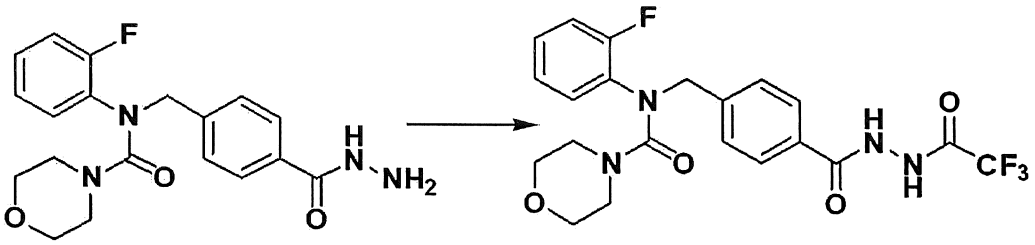
Dung dịch metyl 4-(((2-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,928 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,458 g, 1,543 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,684 ml, 9,642 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,202 ml, 2,314 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,693 g, 96,5%).

Bước 3: N-(2-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



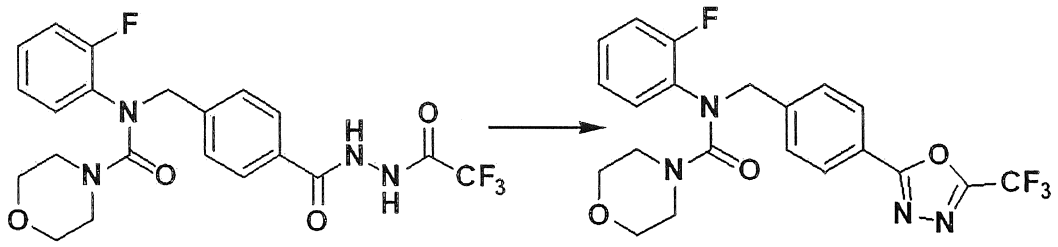
Metyl 4-((N-(2-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,693 g, 1,861 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,808 ml, 37,218 mmol) trong etanol (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng diclorometan (5 ml), Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,422 g, 60,9%).

Bước 4: N-(2-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,422 g, 1,133 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,237 ml, 1,700 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,142 ml, 1,020 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,303 g, 57,1%).

Bước 5: Hợp chất 21428

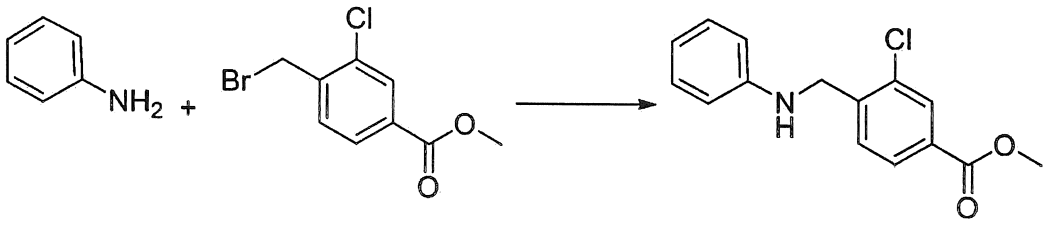


N-(2-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,303 g, 0,647 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,231 g, 0,970 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,202 g, 69,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,19 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 3,45 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,21 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 451,0 (M^+ + 1).

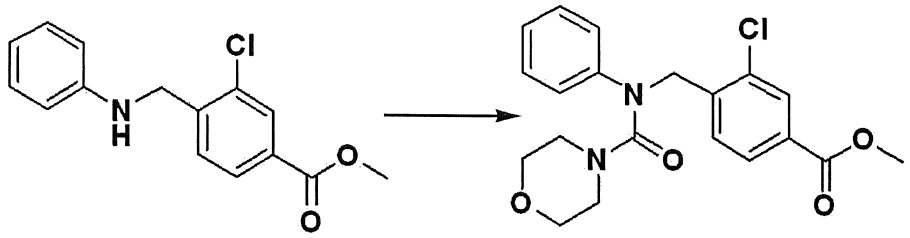
Ví dụ 99. Hợp chất 21429: N-(2-cloro-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-cloro-4-((phenylamino)metyl)benzoat



Dung dịch anilin (0,500 g, 5,369 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,215 g, 5,369 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-clorobenzoat (1,556 g, 5,906 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-cloro-4-((phenylamino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,490 g, 100,8%).

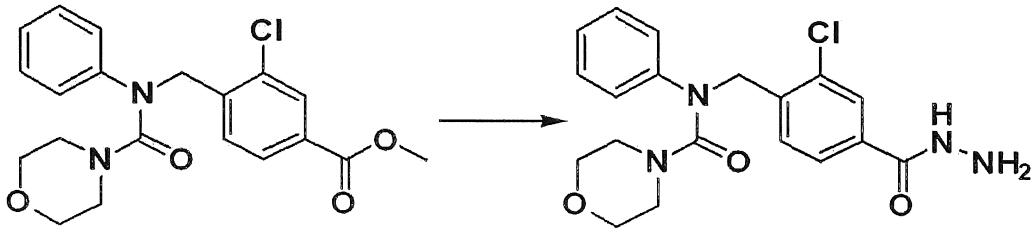
Bước 2: Metyl 3-cloro-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-cloro-4-((phenylamino)metyl)benzoat (1,490 g, 5,404 mmol) được sản xuất ở bước 1, triphosgen (1,283 g, 4,323 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,719 ml, 27,019 mmol) trong diclorometan (60 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với morpholin (0,567 ml, 6,485 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô

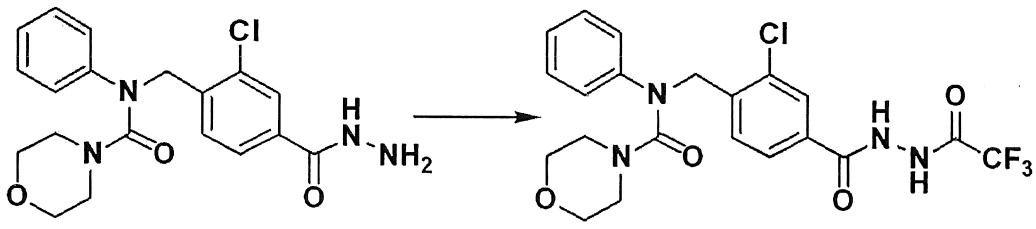
đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 40-80%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-cloro-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,950 g, 92,8%).

Bước 3: N-(2-cloro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



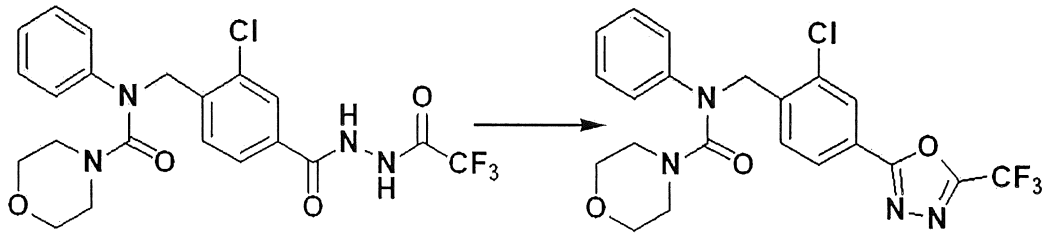
Metyl 3-cloro-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,950 g, 5,015 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (4,875 ml, 100,296 mmol) trong etanol (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn thu được N-(2-cloro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,950 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(2-cloro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2-cloro-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,300 g, 0,772 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,161 ml, 1,157 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,097 ml, 0,694 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-cloro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,334 g, 89,4%).

Bước 5: Hợp chất 21429

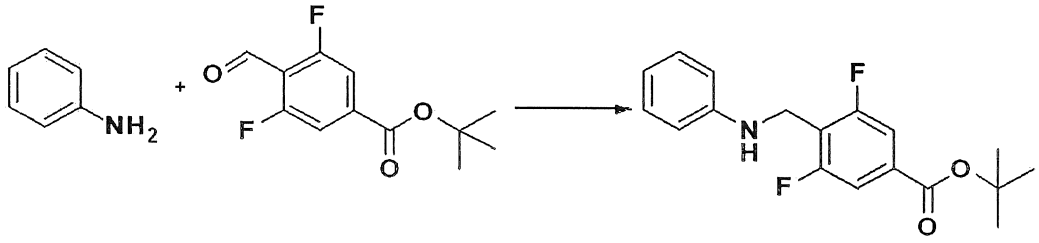


N-(2-cloro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,434 g, 0,895 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,320 g, 1,343 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-70%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-cloro-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 26,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,15 - 7,10 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,51 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,7 Hz).

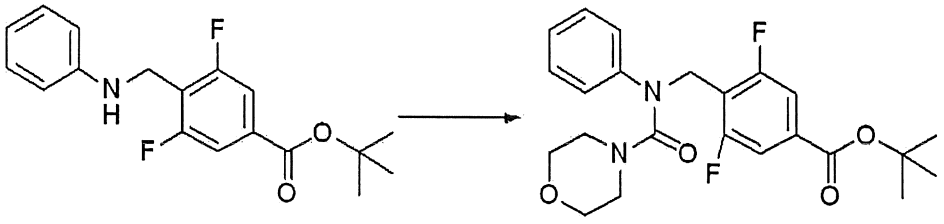
Ví dụ 100. Hợp chất 21431: N-(2,6-diflo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Tert-butyl 3,5-diflo-4-((phenylamino)metyl)benzoat



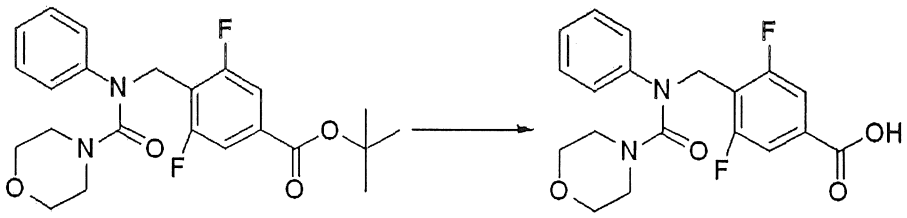
Dung dịch anilin (0,350 g, 3,758 mmol) và tert-butyl 3,5-diflo-4-formylbenzoat(1,001 g, 4,134 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (1,593 g, 7,516 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn tert-butyl 3,5-diflo-4-((phenylamino)metyl)benzoat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,290 g, 107,5%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Tert-butyl 3,5-diflo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



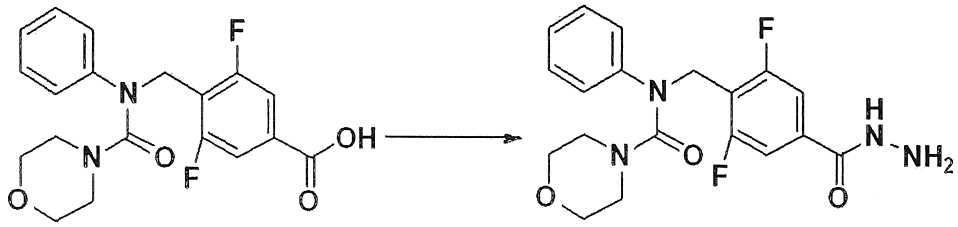
Dung dịch tert-butyl 3,5-diflo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (1,000 g, 3,131 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (40 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,743 g, 2,505 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,734 ml, 15,657 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,327 ml, 3,758 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 3,5-diflo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,737 g, 54,4%).

Bước 3: Axit 3,5-Diflo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoic



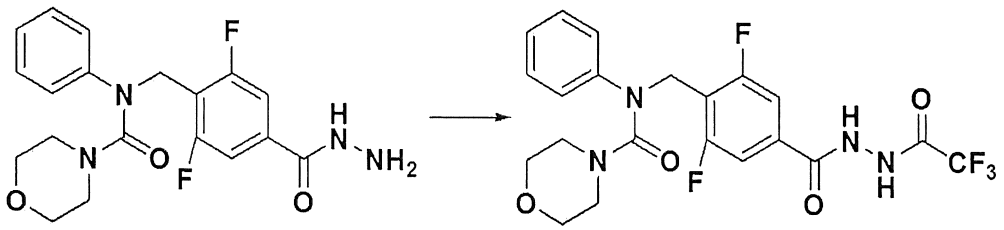
Tert-butyl 3,5-diflo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,637 g, 1,473 mmol) được sản xuất ở bước 2 và liti hydroxit (0,071 g, 2,946 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong metanol (10 ml)/water (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 50°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với dung dịch axit clohydric 1 N (50 ml) 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 hợp chất mong muốn axit 3,5-diflo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,491 g, 88,6%).

Bước 4: N-(2,6-diflo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch axit 3,5-diflo-4-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoic (0,390 g, 1,036 mmol) được sản xuất ở bước 3, hydrazin monohydrat (2,521 ml, 51,874 mmol), 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit (EDC, 0,397 g, 2,072 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,280 g, 2,072 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,905 ml, 5,181 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,6-diflo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,347 g, 85,8%).

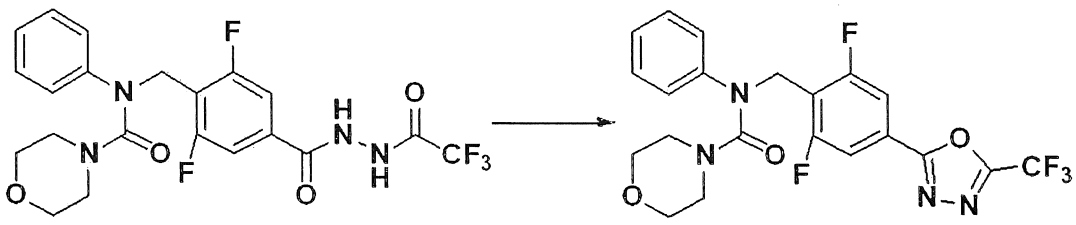
Bước 5: N-(2,6-diflo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2,6-diflo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,170 g, 0,435 mmol) được sản xuất ở bước 4 và trietylamin (0,091 ml, 0,653 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,049 ml, 0,392 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản

ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,6-diflo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,116 g, 56,9%).

Bước 6: Hợp chất 21431

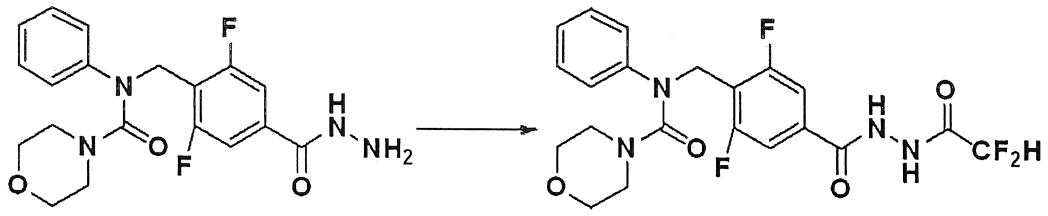


N-(2,6-diflo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,227 g, 0,467 mmol) được sản xuất ở bước 5 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,167 g, 0,700 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-70%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,6-diflo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,074 g, 33,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,34 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,41 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,19 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 469,4 (M^+ + 1).

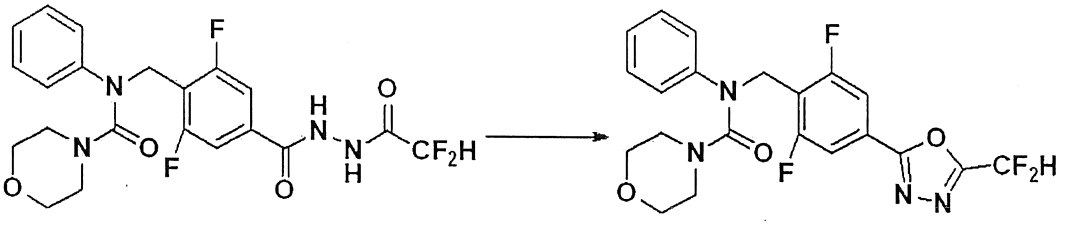
Ví dụ 101. Hợp chất 21432: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,6-diflobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2,6-diflobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2,6-diflo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,170 g, 0,435 mmol) được sản xuất ở bước 4 của ví dụ 100 và trietylamin (0,091 ml, 0,653 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,049 ml, 0,392 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2,6-diflobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,116 g, 56,9%).

Bước 2: Hợp chất 21432



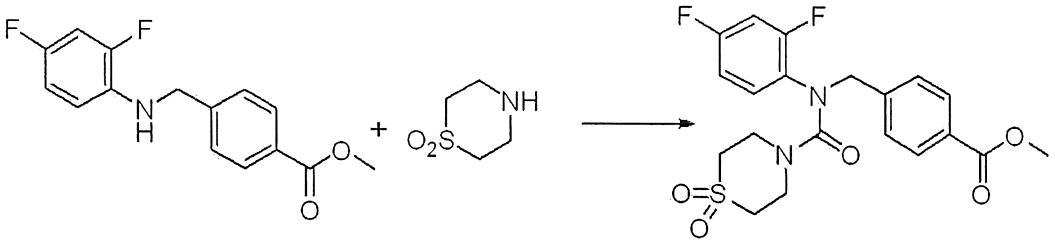
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2,6-diflobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,427 mmol) được sản xuất ở bước 1 và

1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,153 g, 0,640 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-70%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,6-diflobenzyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,027 g, 14,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,34 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,6 Hz); LRMS (ES) m/z 451,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 102. Hợp chất 21433: N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

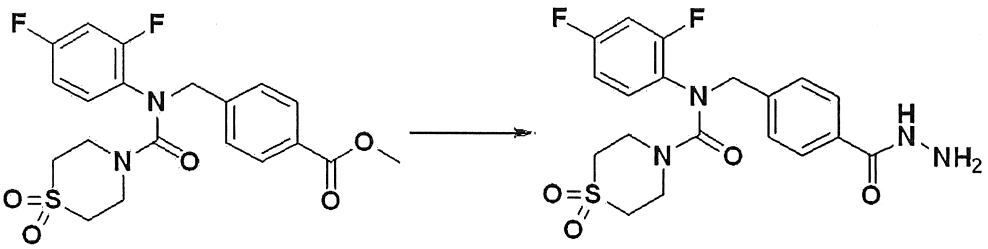
Bước 1: Metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((2,4-diflophenyl)amino)metyl)benzoat (0,200 g, 0,721 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,749 ml, 4,328 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,107 g, 0,361 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,107 g, 0,793 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung

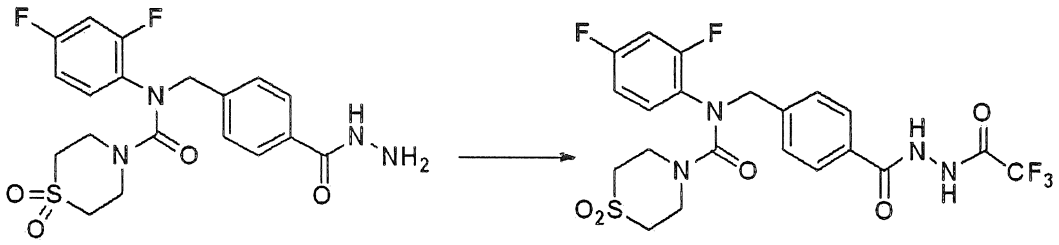
dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,256 g, 80,9%).

Bước 2: N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



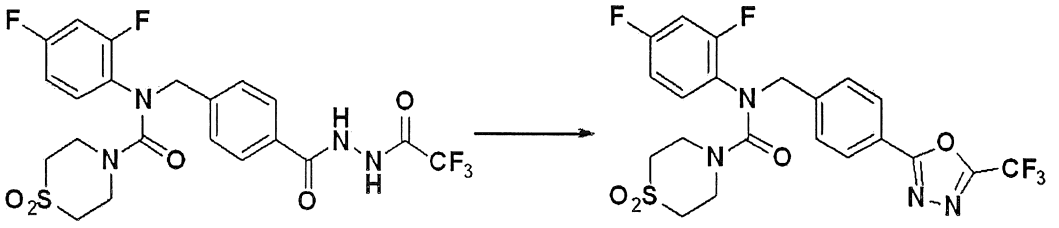
Metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,256 g, 0,584 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,585 g, 11,678 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,150 g, 58,6%).

Bước 3: N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,342 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,095 ml, 0,684 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,053 ml, 0,308 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,110 g, 60,2%).

Bước 4: Hợp chất 21433



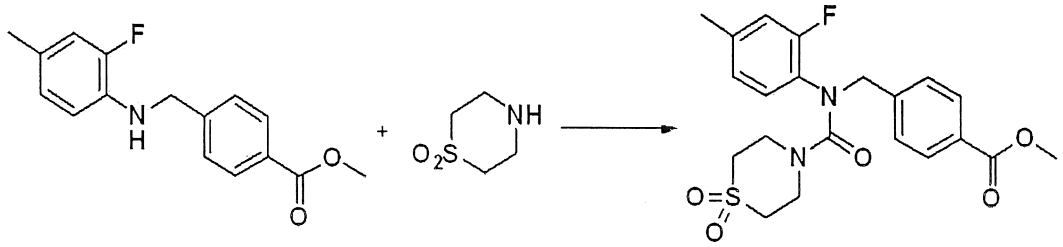
N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,110 g, 0,206 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,309 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản

ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,4-diflophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,058 g, 54,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,70 - 6,58 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 2,99 - 2,91 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 517,06 (M^+ + H).

Ví dụ 103. Hợp chất 21434: N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

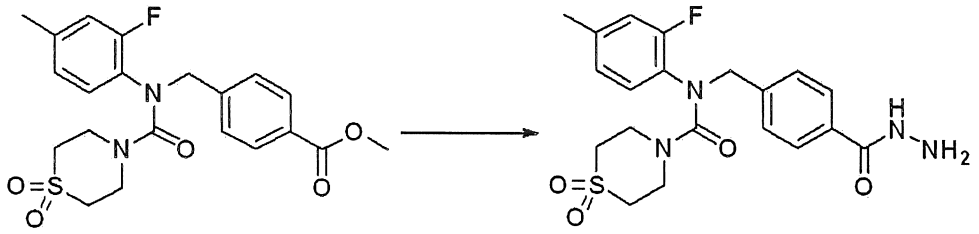
Bước 1: Metyl 4-((N-(2-flo-4-metylphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((2-flo-4-metylphenyl)amino)metyl)benzoat (0,200 g, 0,732 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,760 ml, 4,391 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,109 g, 0,366 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,109 g, 0,805 mmol), và được khuấy bổ sung trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2-flo-4-

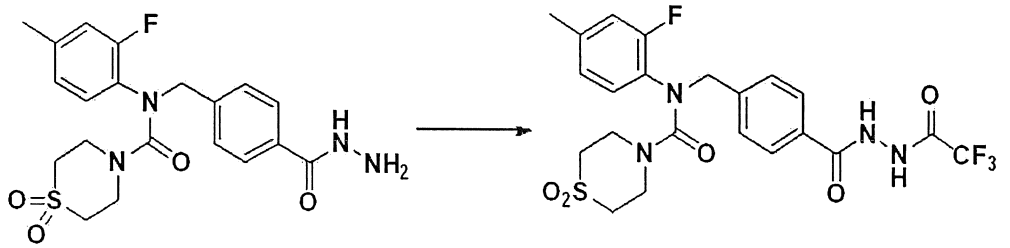
metylphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,231 g, 72,7%).

Bước 2: N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



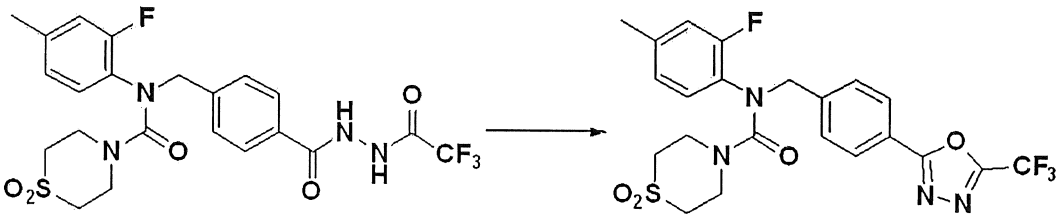
Metyl 4-((N-(2-flo-4-metylphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,231 g, 0,532 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,532 g, 10,633 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,149 g, 64,6%).

Bước 3: N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,345 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,095 ml, 0,690 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,054 ml, 0,311 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,139 g, 75,6%).

Bước 4: Hợp chất 21434



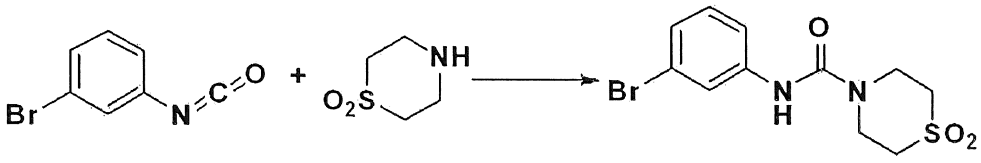
N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,139 g, 0,261 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,093 g, 0,392 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-

oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu nhạt (0,084 g, 62,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 4H), 2,78 - 2,71 (m, 4H), 2,33 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 513,05 (M^+ + H).

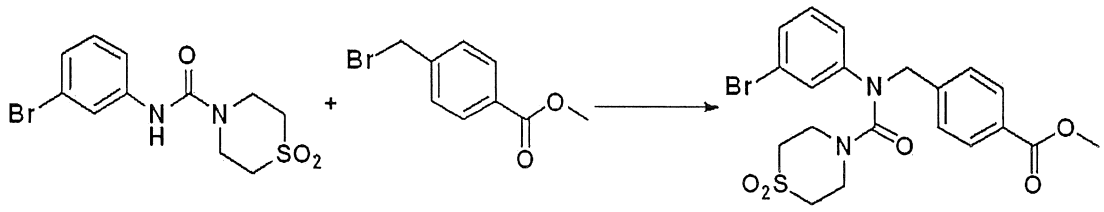
Ví dụ 104. Hợp chất 21435: N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-bromo-3-isoxyanatobenzen (3,145 ml, 25,250 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (3,447 g, 25,502 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(3-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (8,240 g, 97,9%).

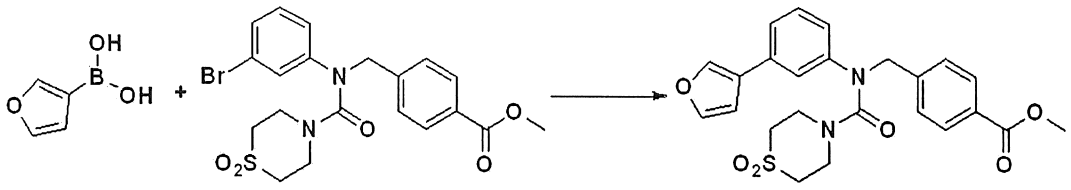
Bước 2: Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(3-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (8,240 g, 24,730 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 1,088 g, 27,203 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (6,231 g, 27,203 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ.

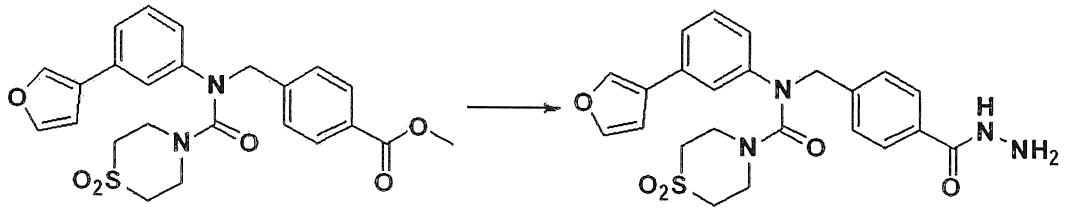
Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (11,900 g, 100,0%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



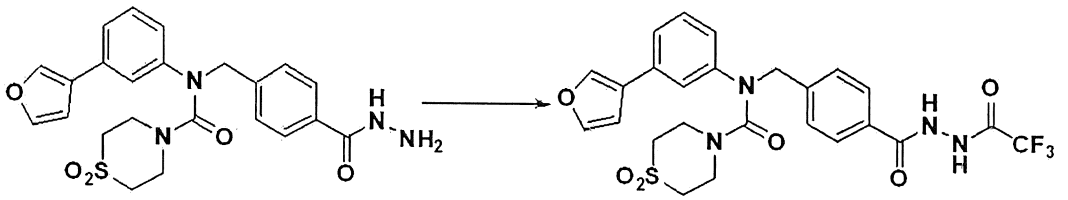
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,039 mmol) được sản xuất ở bước 2, 3-furanylaxit boronic (0,139 g, 1,246 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (0,034 g, 0,052 mmol) và Cs_2CO_3 (1,009 g, 3,116 mmol) trong nước (3 ml)/1,4-dioxan (12 ml) được làm nóng ở 140°C trong 20 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,403 g, 82,8%).

Bước 4: N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,403 g, 0,860 mmol) được sản xuất ở bước 3 và hydrazin monohydrat (0,812 ml, 17,203 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,229 g, 56,8%).

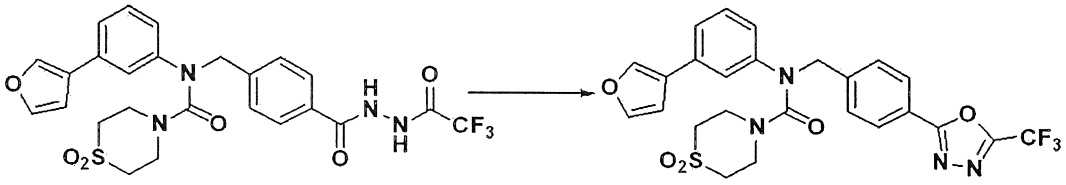
Bước 5: N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,229 g, 0,489 mmol) được sản xuất ở bước 4 và trietylamin (0,102 ml, 0,733 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,061 ml, 0,440 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn

và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,076 g, 27,5%).

Bước 6: Hợp chất 21435

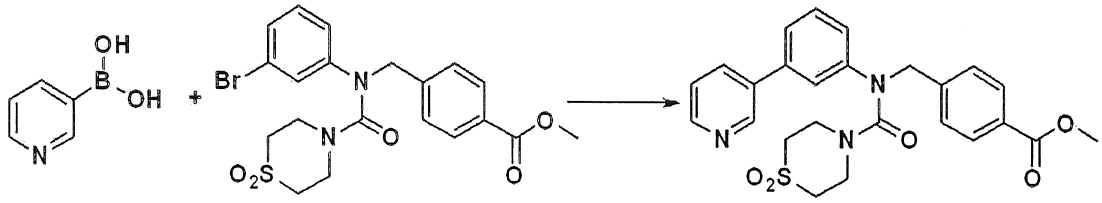


Hỗn hợp của N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,076 g, 0,135 mmol) được sản xuất ở bước 5 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,048 g, 0,202 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,044 g, 60,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,70 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,48 (m, 1H), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,35 - 7,33 (m, 2H), 7,18 - 7,17 (m, 1H), 6,94 - 6,92 (m, 1H), 6,61 - 6,60 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,74 - 3,73 (m, 4H), 2,83 - 2,81 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 547,41 (M^+ + 1).

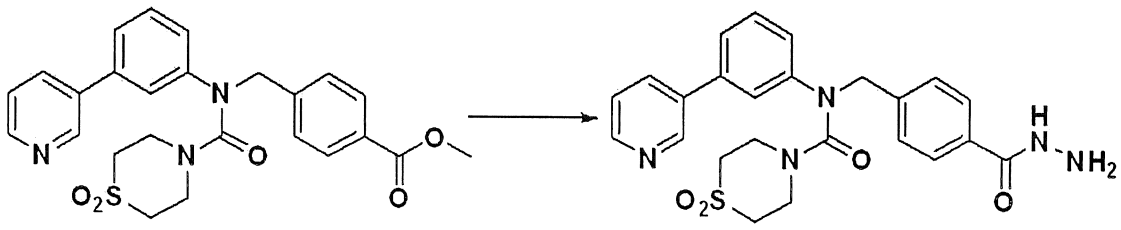
Ví dụ 105. Hợp chất 21436: N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,039 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 104, axit 3-pyridin boronic (0,153 g, 1,246 mmol), Pd(dtbpf)Cl2 (0,034 g, 0,052 mmol) và Cs_2CO_3 (1,009 g, 3,116 mmol) trong nước (2 ml)/1,4-dioxan (8 ml) được làm nóng ở 140°C trong 20 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,402 g, 80,7%).

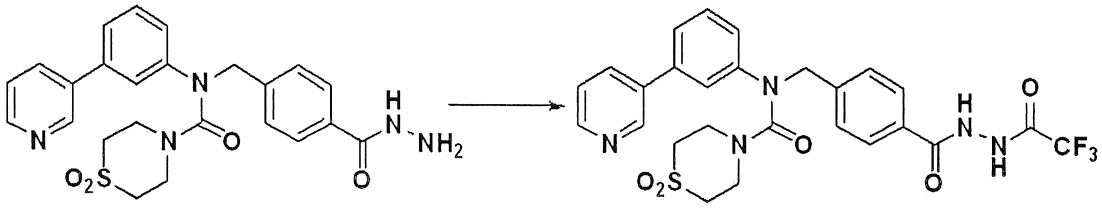
Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,402 g, 0,858 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,810 ml, 17,160 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ

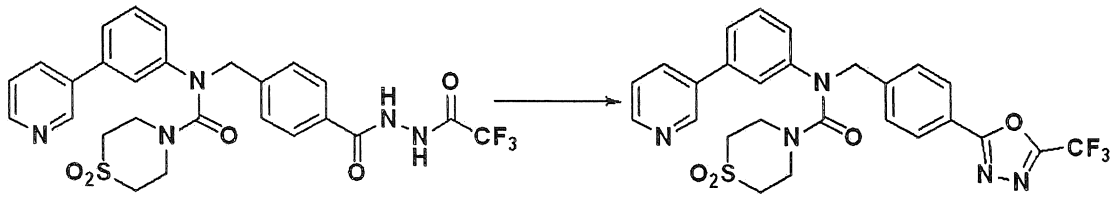
môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,403 g, 97,9%).

Bước 3: N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,403 g, 0,840 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,175 ml, 1,261 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,105 ml, 0,756 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,333 g, 68,8%).

Bước 4: Hợp chất 21436

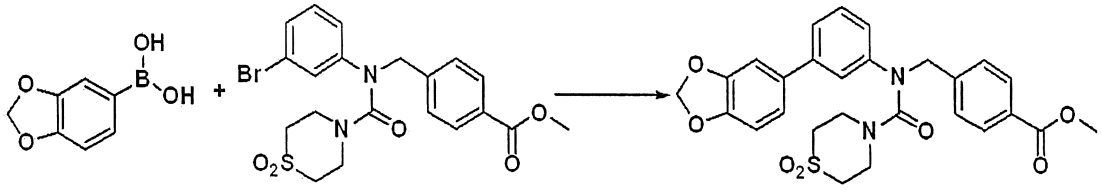


Hỗn hợp của N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,333 g, 0,579 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,207 g, 0,868 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,178 g, 55,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 - 8,82 (m, 1H), 8,66 - 8,65 (m, 1H), 8,04 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 5H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,75 - 3,74 (m, 4H), 2,89 - 2,86 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 558,25 (M^+ + 1).

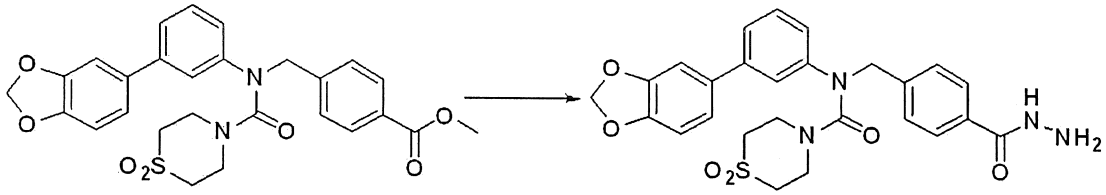
Ví dụ 106. Hợp chất 21437: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,039 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 104, axit 3,4-metylendioxyphenyl boronic (0,207 g, 1,246 mmol), Pd(dtbpf)Cl2 (0,034 g, 0,052 mmol) và Cs_2CO_3 (1,009 g, 3,116 mmol) trong nước (3 ml)/1,4-dioxan (12 ml) được làm nóng ở 140°C trong 20 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,486 g, 89,5%).

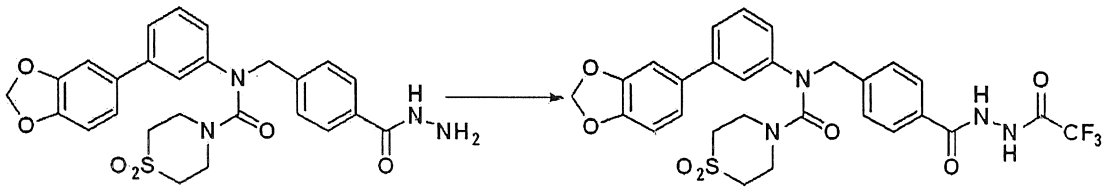
Bước 2: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,486 g, 0,930 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,878 ml, 18,600 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-

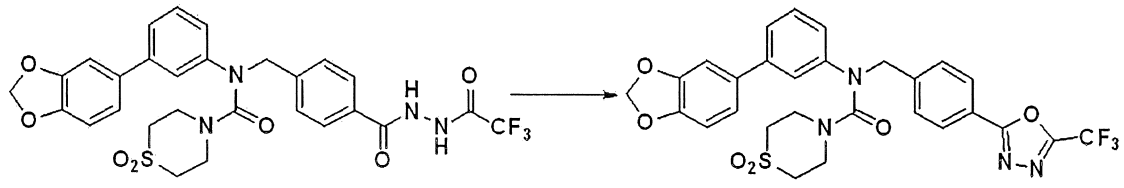
(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,144 g, 29,6%).

Bước 3: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,144 g, 0,276 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,057 ml, 0,413 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,034 ml, 0,248 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,019 g, 11,1%).

Bước 4: Hợp chất 21437



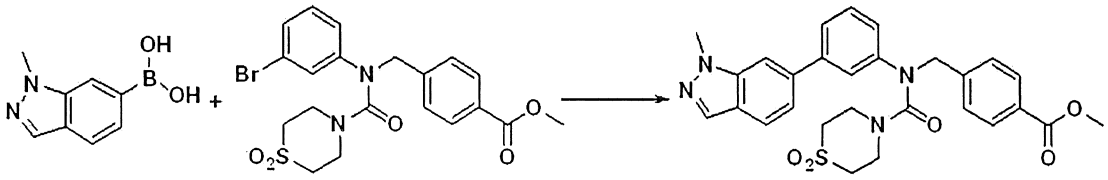
Hỗn hợp của N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,019 g, 0,031 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-

trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,011 g, 0,046 mmol) trong tetrahydrofuran (1 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,011 g, 59,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,18 - 7,17 (m, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,74 - 3,73 (m, 4H), 2,83 - 2,81 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 601,34 (M^+ + 1).

Ví dụ 107. Hợp chất 21438: N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

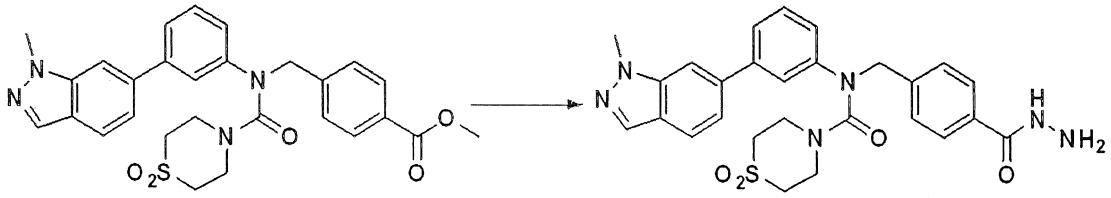
Bước 1: Metyl 4-((N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,039 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 104, axit 1-metyl-1H-indazole-6-boronic (0,219 g, 1,246 mmol), Pd(dtbpf)Cl2 (0,034 g, 0,052 mmol) và Cs_2CO_3 (1,009 g, 3,116 mmol) trong nước (3 ml)/1,4-dioxan (12 ml) được làm nóng ở 140°C trong 20 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa

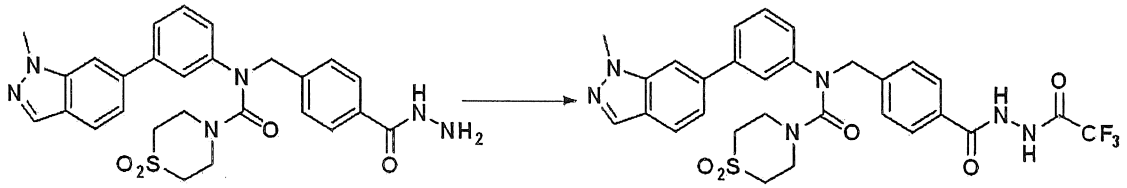
bằng nước muối, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,484 g, 87,5%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



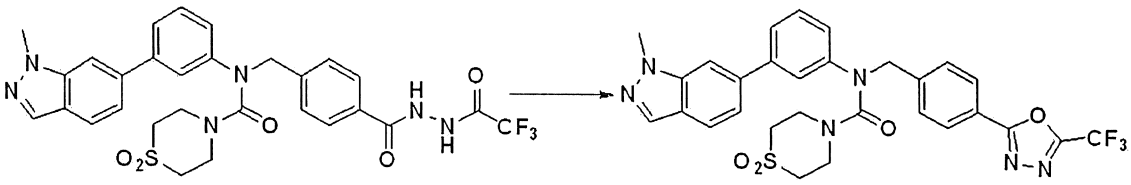
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,484 g, 0,909 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,858 ml, 18,174 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,131 g, 27,1%).

Bước 3: N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,131 g, 0,246 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,051 ml, 0,369 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,031 ml, 0,221 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,095 g, 61,4%).

Bước 4: Hợp chất 21438



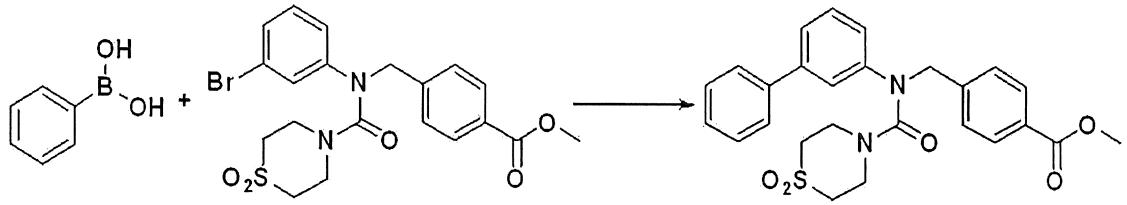
Hỗn hợp của N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,095 g, 0,151 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,054 g, 0,227 mmol) trong tetrahydrofuran (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, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc

được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,059 g, 63,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 8,04 (m, 3H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 5H), 7,35 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,09 - 7,08 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,78 - 3,77 (m, 4H), 2,85 - 2,84 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 611,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 108. Hợp chất 21439: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

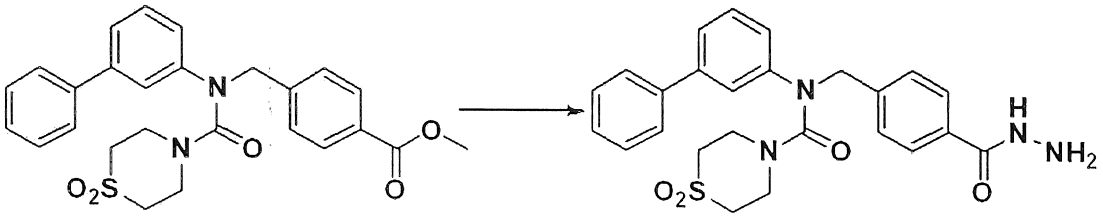
Bước 1: Metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,000 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 104, axit phenyl boronic (0,146 g, 1,200 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl2, 0,033 g, 0,050 mmol) và xesi cacbonat (0,971 g, 3,000 mmol) trong nước (3 ml)/1,4-dioxan (12 ml) được làm nóng ở 140°C trong 20 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl

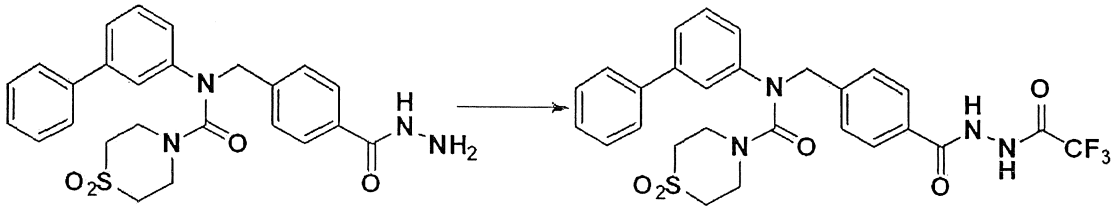
4-((N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,411 g, 85,9%).

Bước 2: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,411 g, 0,859 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,811 ml, 17,177 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,320 g, 77,9%).

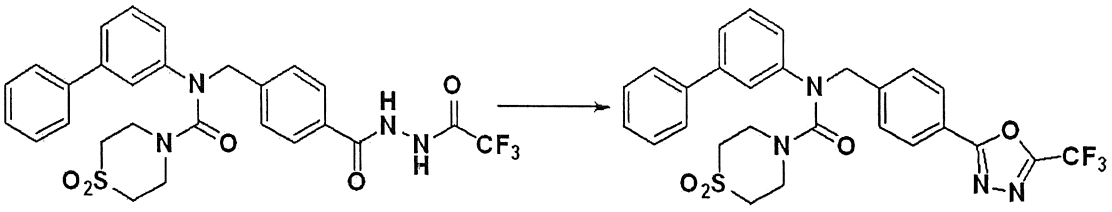
Bước 3: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,320 g, 0,669

mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,139 ml, 1,003 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,084 ml, 0,602 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,326 g, 84,9%).

Bước 4: Hợp chất 21439

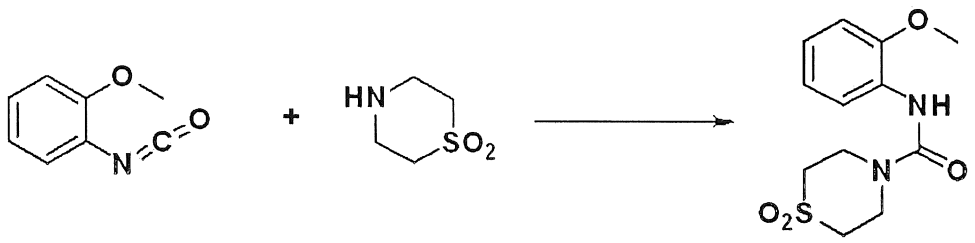


Hỗn hợp của N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,326 g, 0,567 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,203 g, 0,851 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được 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, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,192 g, 60,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,28 (m, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,77 - 3,74 (m, 1H), 2,85 - 2,82 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 557,3 (M^+ + 1).

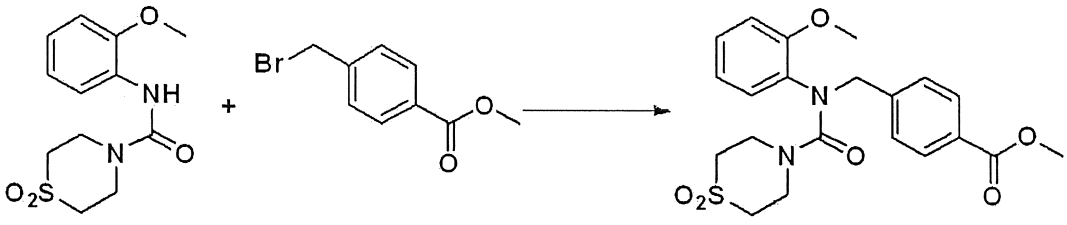
Ví dụ 109. Hợp chất 21440: N-(2-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-isoxyanato-2-methoxybenzen (0,891 ml, 6,705 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,915 g, 6,772 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 phút. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch dietylete 1 N, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,810 g, 94,9%).

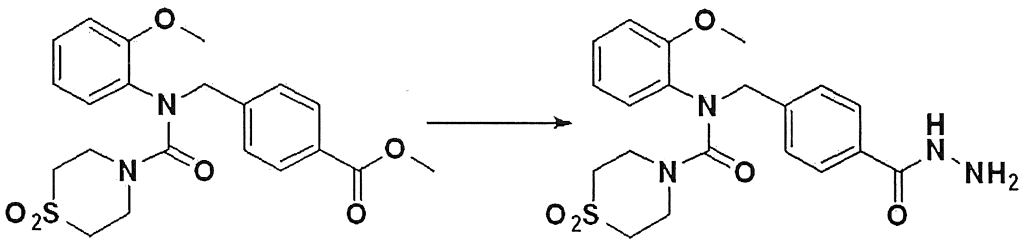
Bước 2: Metyl 4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,759 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,077 g, 1,934 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-

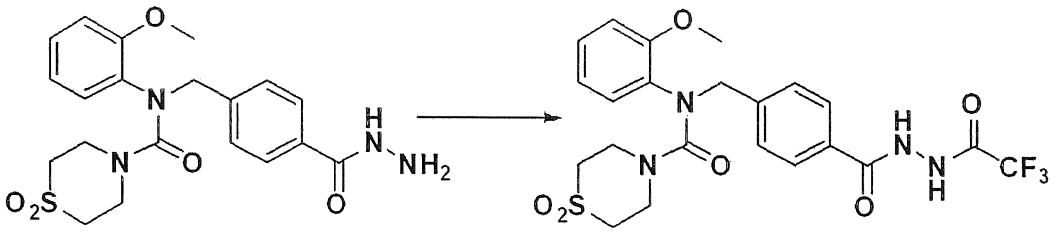
(bromometyl)benzoat (0,443 g, 1,934 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không, Hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,530 g, 69,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



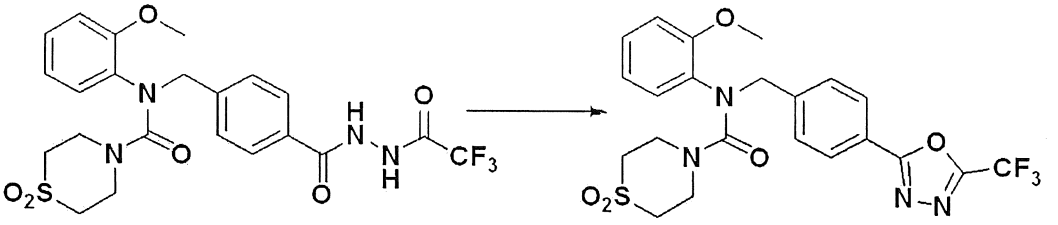
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,510 g, 1,179 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,114 ml, 23,584 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,095 g, 18,6%).

Bước 4: N-(2-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,095 g, 0,220 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,046 ml, 0,329 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,027 ml, 0,198 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 17,2%).

Bước 5: Hợp chất 21440



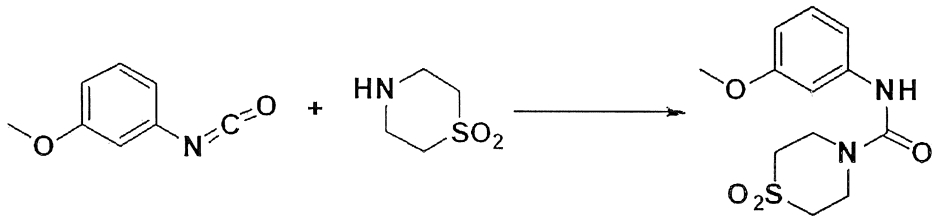
Hỗn hợp của N-(2-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,020 g, 0,038 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,014 g, 0,057 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm 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, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha

được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,008 g, 43,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz,), 7,47 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 - 3,66 (m, 4H), 2,66 - 2,63 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 511,3 (M^+ + 1).

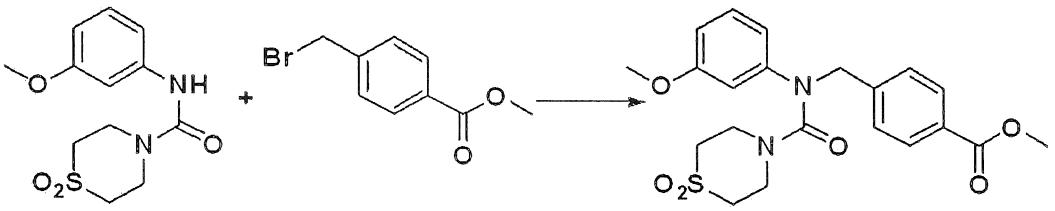
Ví dụ 110. Hợp chất 21441: N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



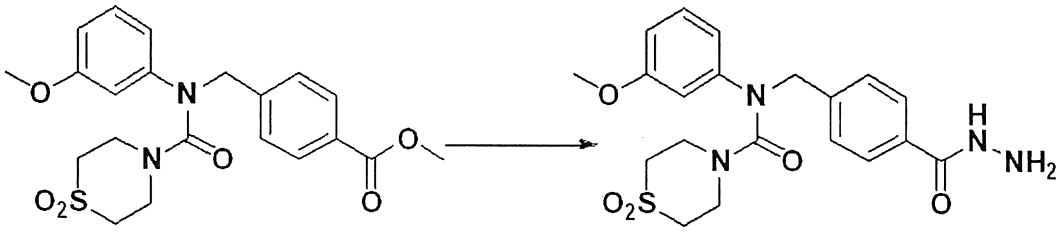
Dung dịch 1-isoxyanato-3-methoxybenzen (0,879 ml, 6,705 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,915 g, 6,772 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch dietylete 1 N, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,920 g, 100,7%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,759 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,077 g, 1,934 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,443 g, 1,934 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,378 g, 49,7%).

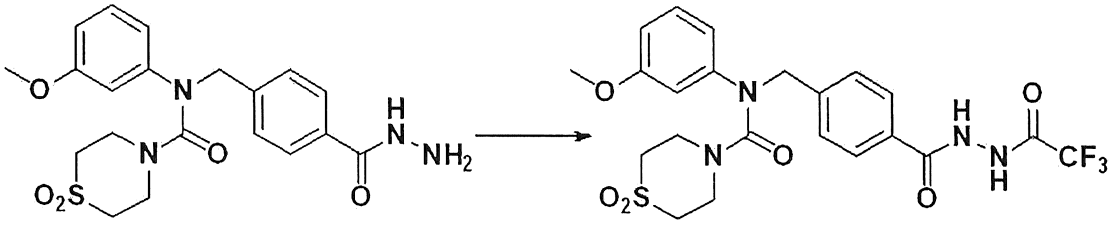
Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,360 g, 0,832 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,786 ml, 16,648 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn

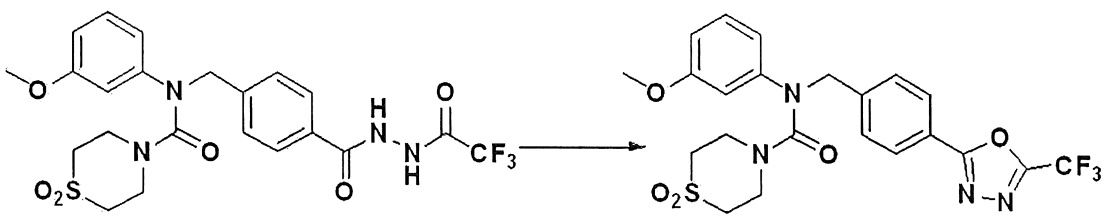
và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,342 g, 95,1%).

Bước 4: N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,332 g, 0,718 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,149 ml, 1,077 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,090 ml, 0,646 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,335 g, 88,3%).

Bước 5: Hợp chất 21441

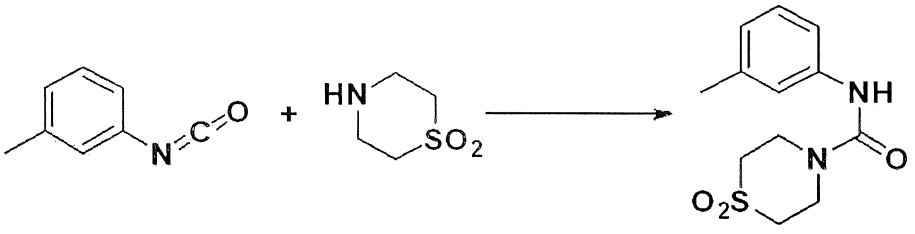


Hỗn hợp của N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,335 g, 0,634 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,227 g, 0,951 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm 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, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,232 g, 71,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 6,56 - 6,63 (m, 1H), 6,62 - 6,61 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,75 - 3,72 (m, 1H), 2,84 - 2,81 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 511,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 111. Hợp chất 21442: N-(m-tolyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

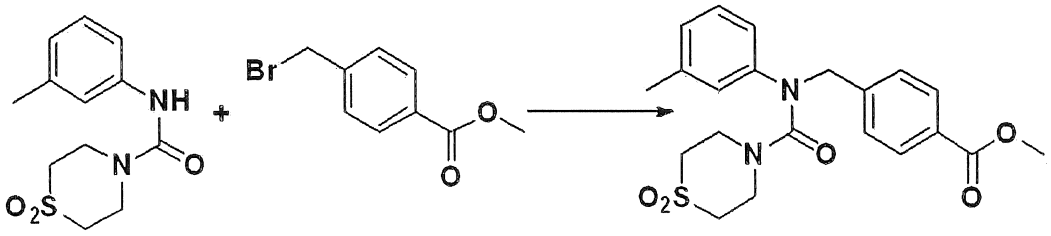
Bước 1: N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-isoxyanato-3-metylbenzen (0,968 ml, 7,510 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,025 g, 7,585 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch dietylete 1 N, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(m-

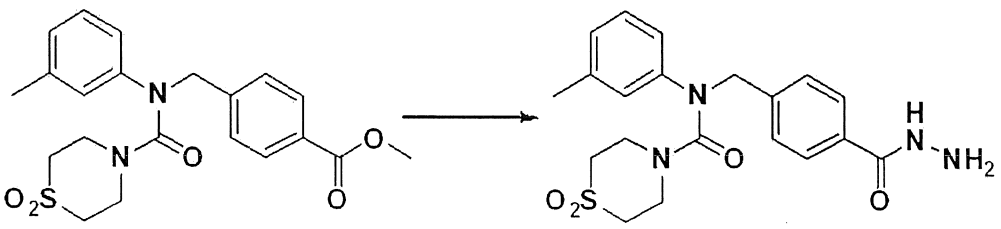
tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,010 g, 99,7%).

Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



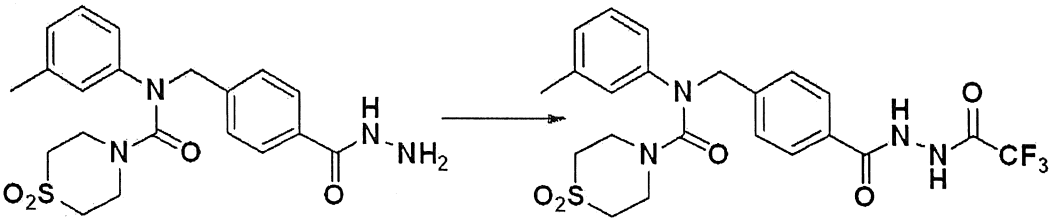
Dung dịch N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,863 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,082 g, 2,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,470 g, 2,050 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,321 g, 41,4%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



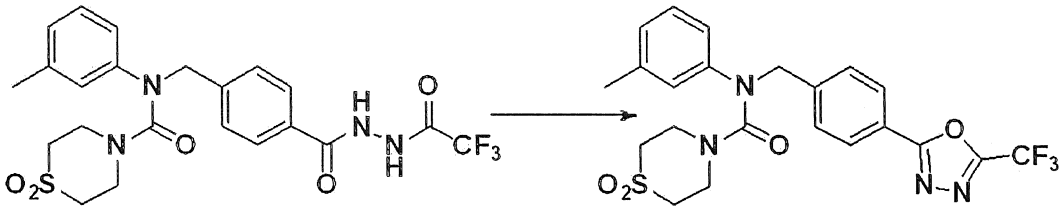
Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,310 g, 0,744 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,703 ml, 14,886 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 74,2%).

Bước 4: N-(m-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,219 g, 0,526 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,109 ml, 0,789 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,066 ml, 0,473 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(m-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,213 g, 79,0%).

Bước 5: Hợp chất 21442

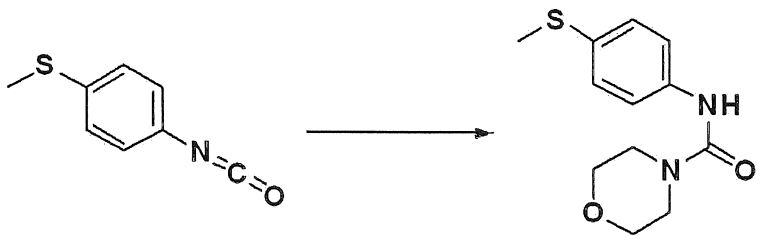


Hỗn hợp của N-(m-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,213 g, 0,416 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,149 g, 0,623 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được làm nóng ở 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, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(m-tolyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,135 g, 65,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,73 - 3,71 (m, 4H), 2,80 - 2,78 (m, 4H), 2,32 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 495,2 (M^+ + 1).

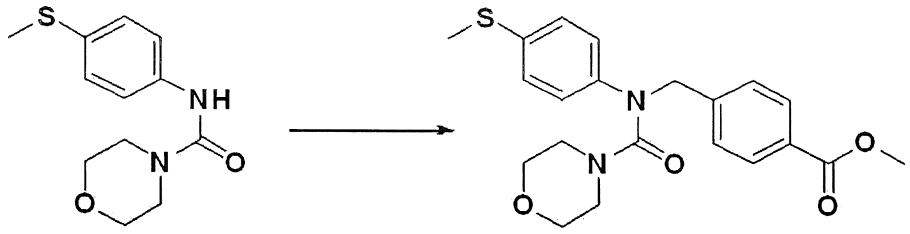
Ví dụ 112. Hợp chất 21443: N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(metylthio)phenyl)morpholin-4-cacboxamit



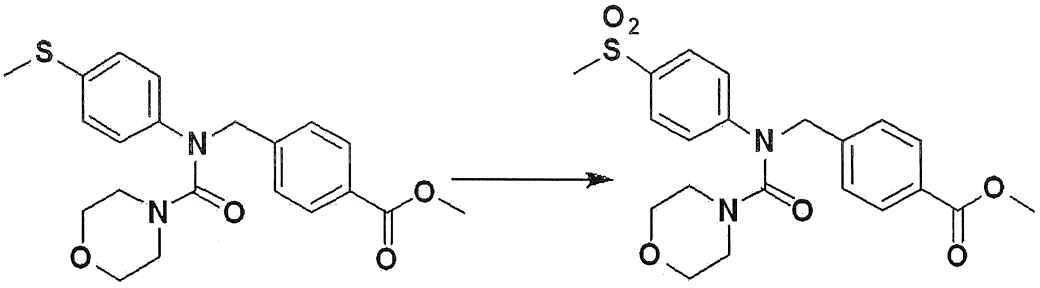
Dung dịch (4-isoxyanatophenyl)(metyl)sunfat (2,000 g, 12,106 mmol) trong dietylete (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với morpholin (1,262 ml, 14,527 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch axit axetic 1 N, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(metylthio)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (2,700 g, 88,4%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-(metylthio)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



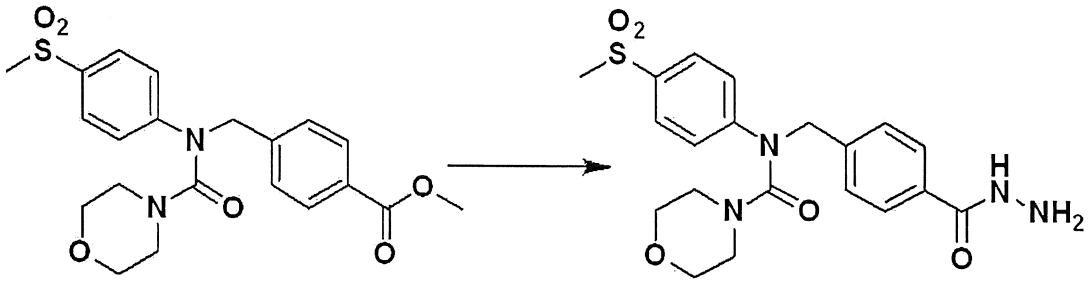
Dung dịch N-(4-(metylthio)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (1,010 g, 4,003 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,240 g, 6,004 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, được xử lý với metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,192 g, 5,204 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-(metylthio)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (1,270 g, 79,2%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(4-(metylthio)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,200 g, 2,996 mmol) được sản xuất ở bước 2 trong diclorometan (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit meta-cloroperoxybenzoic (70,00%, 1,551 g, 6,292 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 5-60%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,230 g, 94,9%).

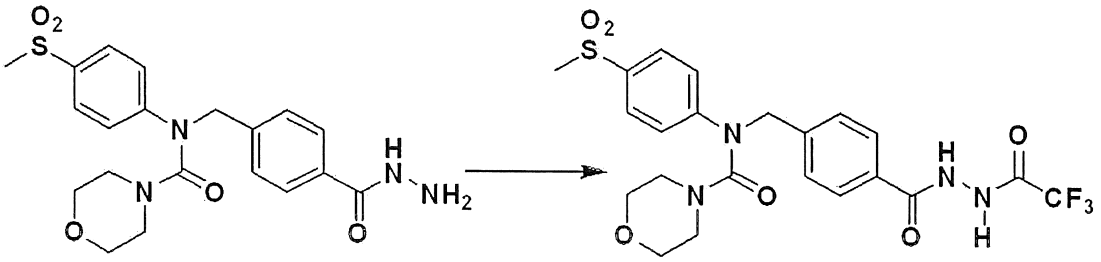
Bước 4: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,911 g, 2,106 mmol) được sản xuất ở bước 3 và hydrazin monohydrat (2,044 ml, 42,128 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng

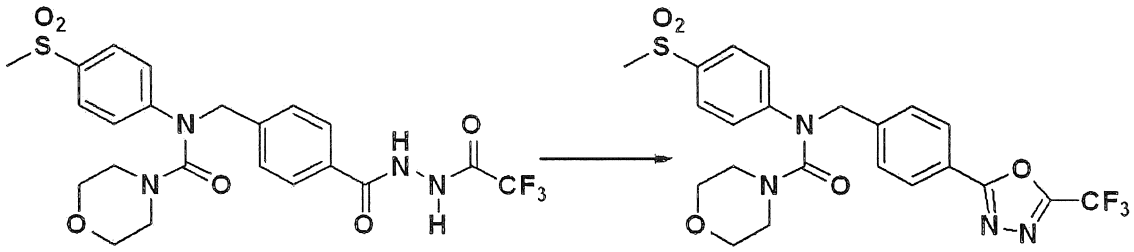
ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,600 g, 65,9%).

Bước 5: N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,340 g, 0,786 mmol) được sản xuất ở bước 4, anhydrit trifloaxetic (0,098 ml, 0,708 mmol) và trietylamin (0,163 ml, 1,179 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,102 g, 24,6%).

Bước 6: Hợp chất 21443

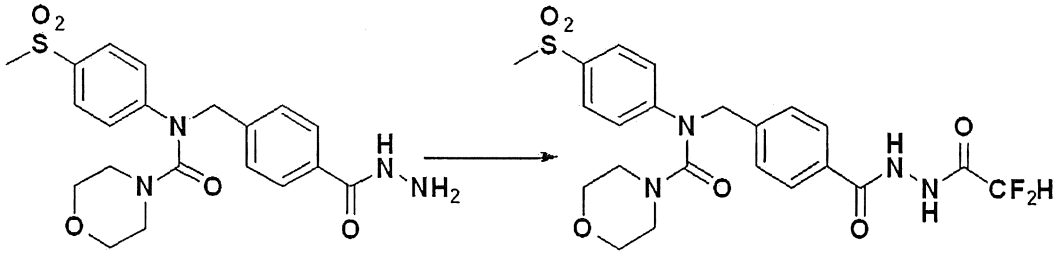


Hỗn hợp của N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,065 g, 0,122 mmol) được sản xuất ở bước 5 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,038 g, 0,159 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,023 g, 36,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,80 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,61 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 5,05 (s, 2 H), 3,49 (m, 4 H), 3,25 (m, 4 H), 3,16 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 511,22 (M^+ + H).

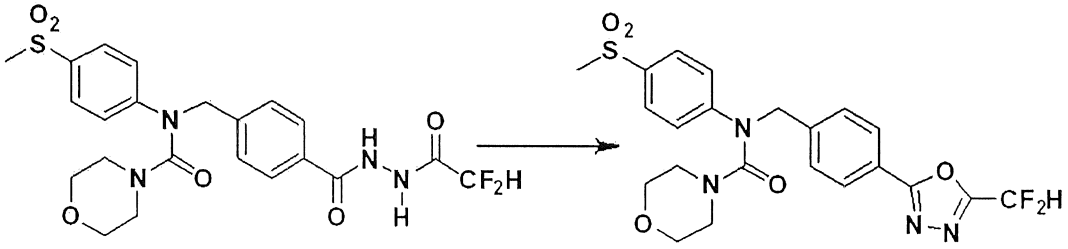
Ví dụ 113. Hợp chất 21444: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,300 g, 0,694 mmol) được sản xuất ở bước 4 của ví dụ 112, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,068 ml, 0,624 mmol) và trietylamin (0,144 ml, 1,040 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,145 g, 40,9%).

Bước 2: Hợp chất 21444

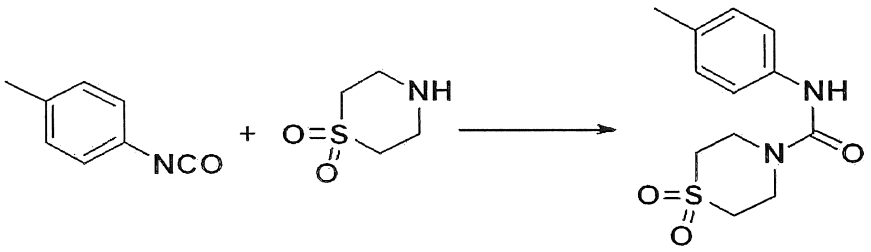


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,135 g, 0,264 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,082 g, 0,344 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(metylsunfonyl)phenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,067 g, 51,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,81 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,60 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,54 (t, 1 H, J = 51,4 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 3,49 (m, 4 H), 3,25 (m, 4 H), 3,16 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 493,30 (M^+ + H).

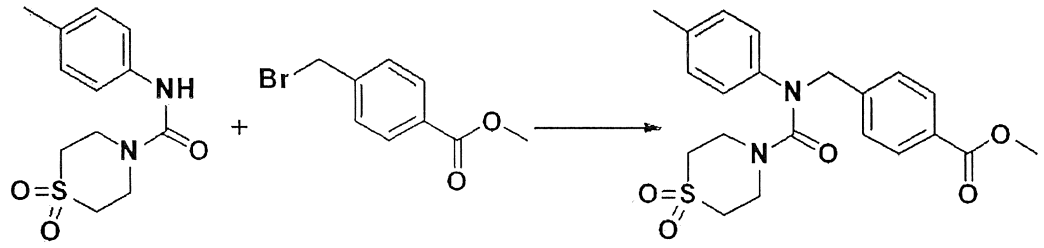
Ví dụ 114. Hợp chất 21445: N-(p-tolyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-isoxyanato-4-metylbenzen (1,000 g, 7,510 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,015 g, 7,510 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,931 g, 95,8%).

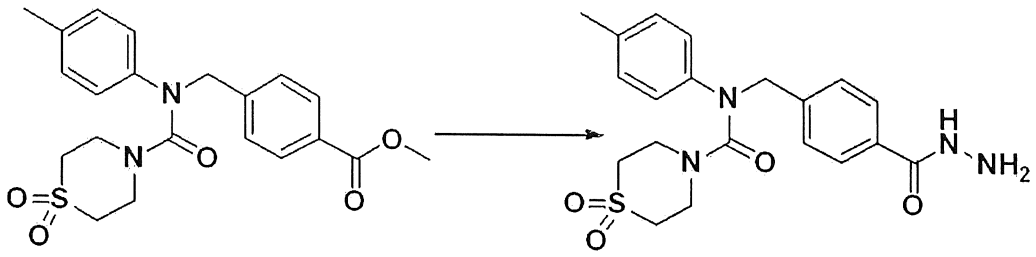
Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,118 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,045 g, 1,118 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,256 g, 1,118 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ.

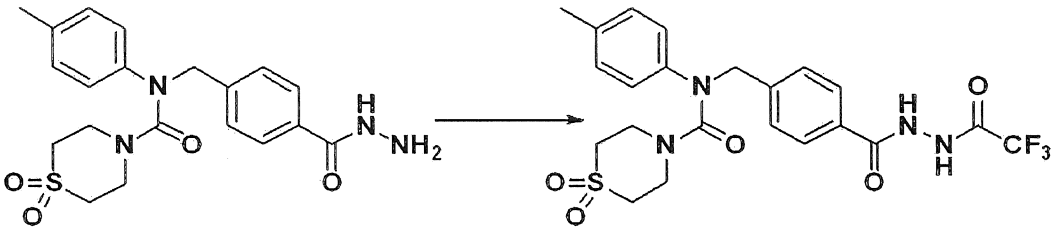
Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,207 g, 44,5%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



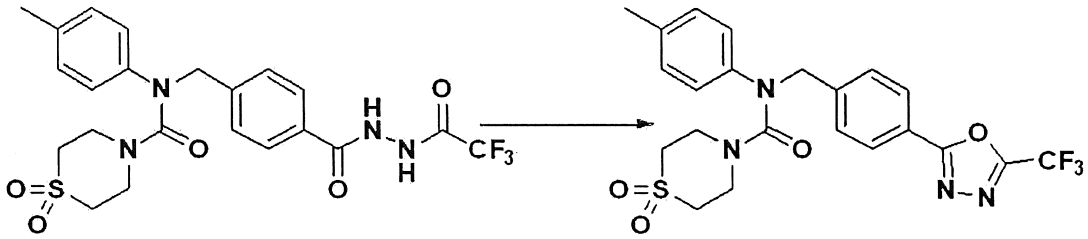
Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,207 g, 0,497 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,470 ml, 9,950 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,185 g, 89,4%).

Bước 4: N-(p-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,093 g, 0,222 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,061 ml, 0,445 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,035 ml, 0,200 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(p-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,110 g, 96,5%, bọt màu nâu).

Bước 5: Hợp chất 21445



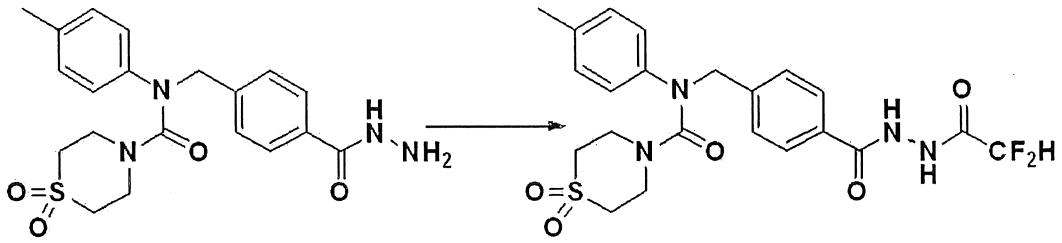
N-(p-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,110 g, 0,215 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,077 g, 0,322 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu

cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(p-tolyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,056 g, 52,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,72 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,78 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,32 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 495,02 (M^+ + H).

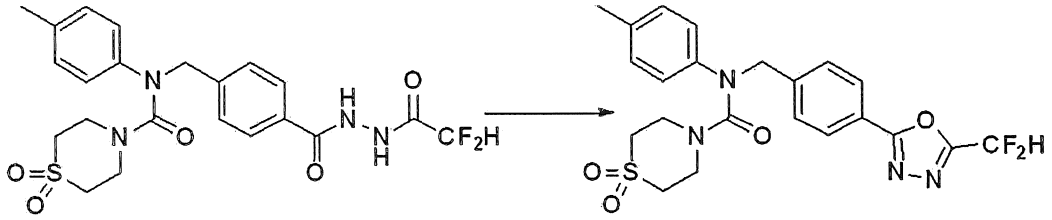
Ví dụ 115. Hợp chất 21446: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,093 g, 0,222 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 114 và trietylamin (0,061 ml, 0,445 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,030 ml, 0,200 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,106 g, 96,4%, bọt màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21446

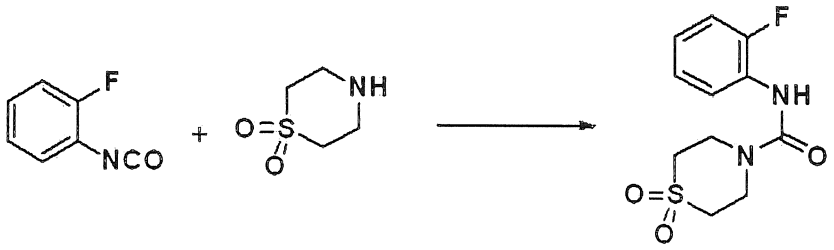


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,106 g, 0,214 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,077 g, 0,322 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(p-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 39,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,06 - 6,75 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 3,72 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,78 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,32 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 477,00 (M^+ + H).

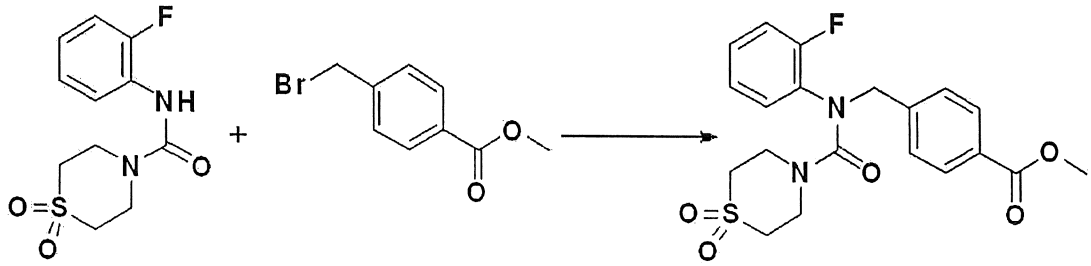
Ví dụ 116. Hợp chất 21447: N-(2-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-flo-2-isoxyanatobenzen (1,000 g, 7,293 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,986 g, 7,293 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,931 g, 97,2%).

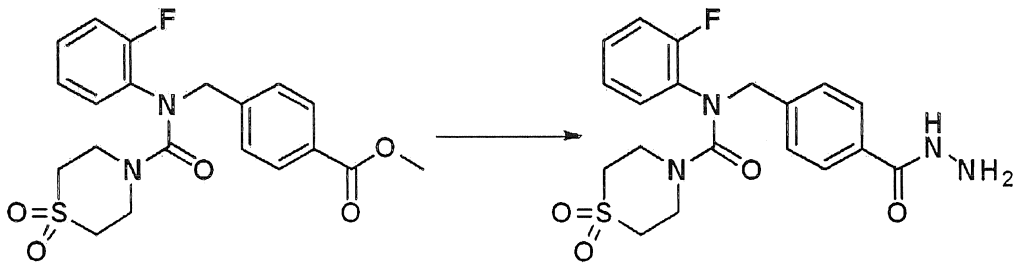
Bước 2: Metyl 4-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,102 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,044 g, 1,102 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,252 g, 1,102 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-

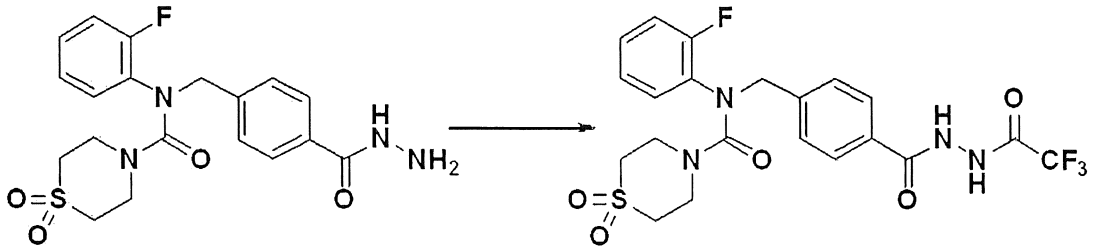
((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,278 g, 60,1%).

Bước 3: N-(2-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



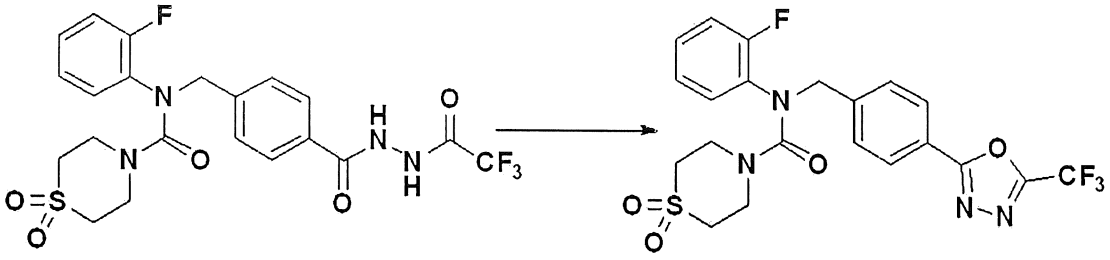
Metyl 4-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,278 g, 0,662 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,625 ml, 13,243 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,248 g, 89,1%).

Bước 4: N-(2-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,124 g, 0,295 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,082 ml, 0,590 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,046 ml, 0,265 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,144 g, 94,5%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21447

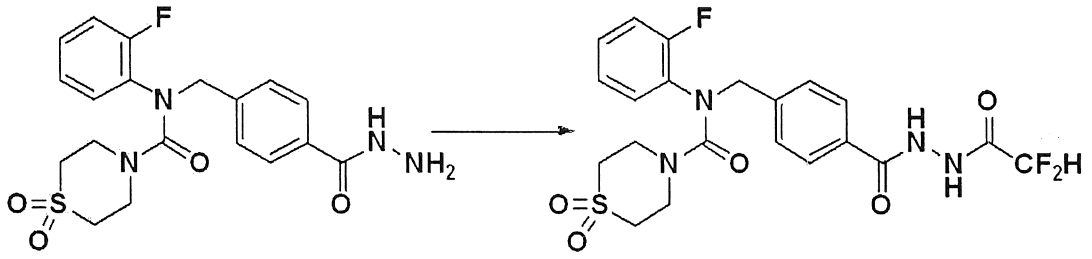


N-(2-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,141 g, 0,273 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,098 g, 0,410 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,085 g, 62,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,20 - 7,03 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 2,75 (t, 4H, J = 5,4 Hz); LRMS (ESI) m/z 499,17 (M^+ + H).

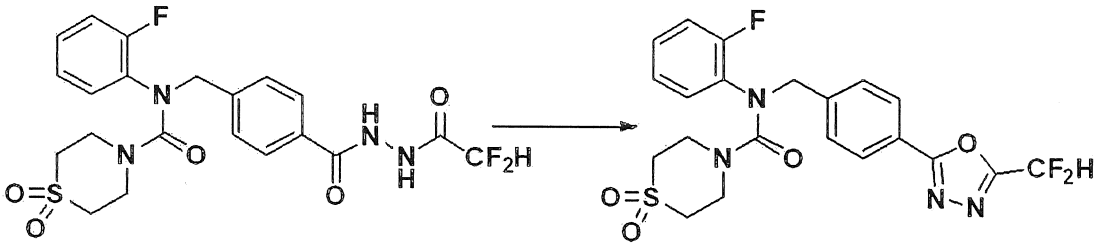
Ví dụ 117. Hợp chất 21448: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,124 g, 0,295 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 116 và trietylamin (0,082 ml, 0,590 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,040 ml, 0,265 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,141 g, 95,9%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21448

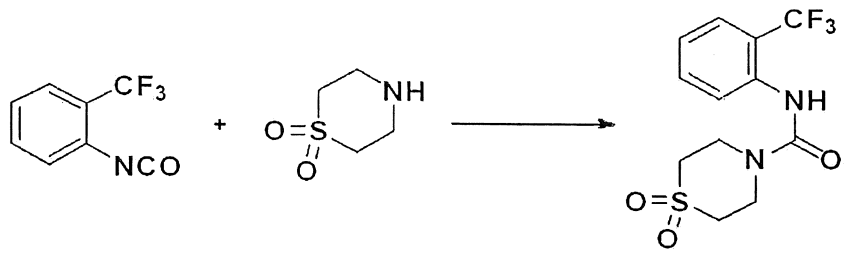


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,141 g, 0,283 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,101 g, 0,424 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,063 g, 46,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 3,71 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,75 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 481,01 (M^+ + H).

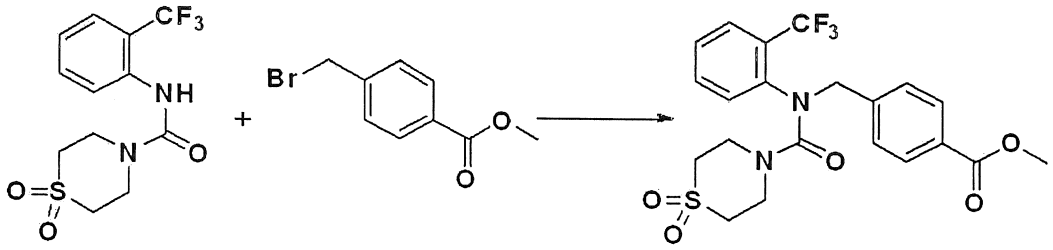
Ví dụ 118. Hợp chất 21449: N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



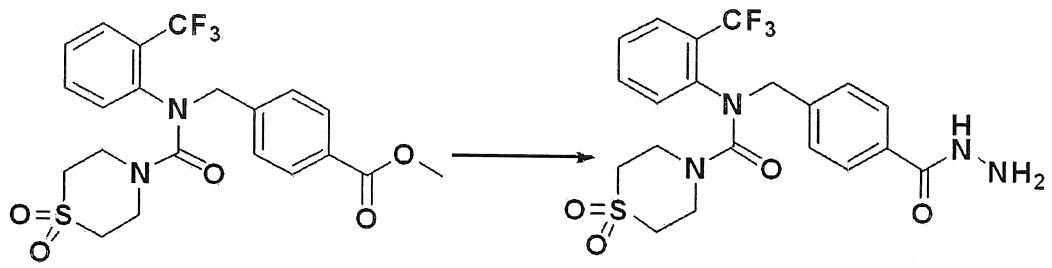
Dung dịch 1-isoxyanato-2-(triflometyl)benzen (1,000 g, 5,344 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,722 g, 5,344 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,674 g, 97,2%).

Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



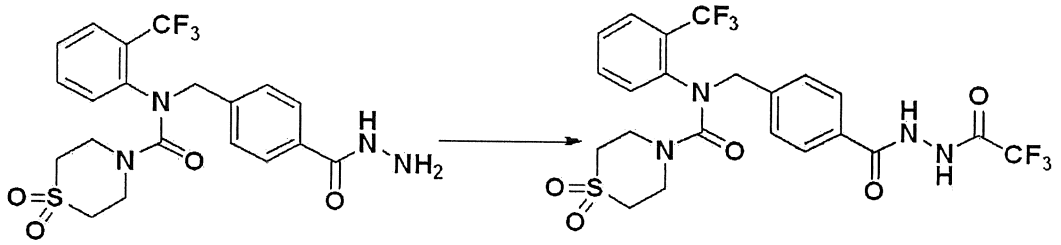
Dung dịch N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 0,931 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,037 g, 0,931 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,213 g, 0,931 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,380 g, 86,7%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,380 g, 0,807 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,762 ml, 16,142 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,317 g, 83,5%).

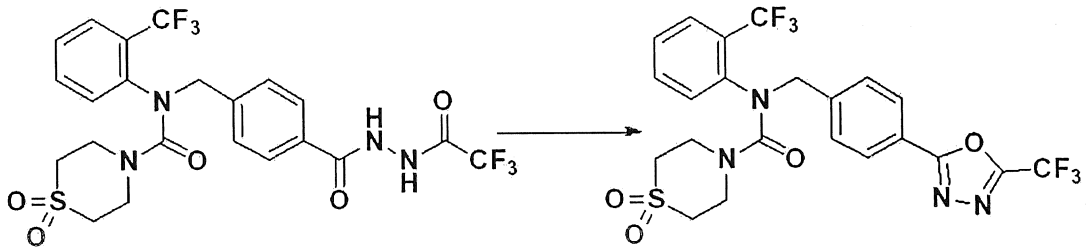
Bước 4: N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,159 g, 0,337 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,093 ml, 0,674 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,053 ml, 0,303 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ

phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,181 g, 94,8%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21449

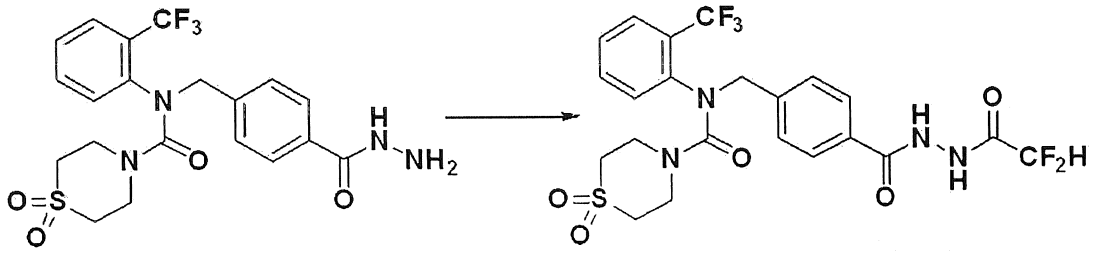


N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,181 g, 0,320 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,114 g, 0,479 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 57,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 7,6, 1,9 Hz), 7,55 - 7,39 (m, 4H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,67 (d, 4H, J = 7,0 Hz), 2,82 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 549,24 (M^+ + H).

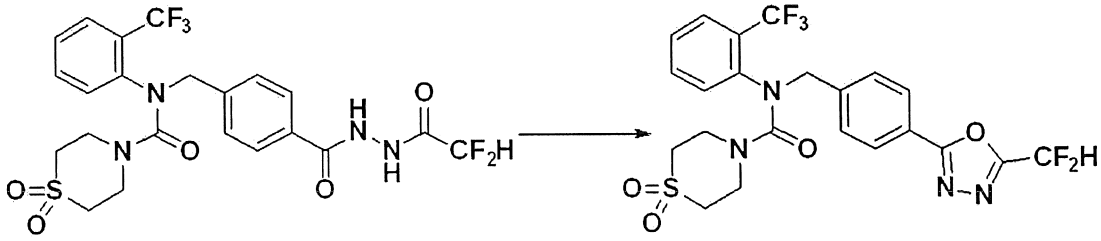
Ví dụ 119. Hợp chất 21450: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,159 g, 0,337 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 118 và trietylamin (0,093 ml, 0,674 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với Anhydrit difloaxetic (0,045 ml, 0,303 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,178 g, 96,3%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21450



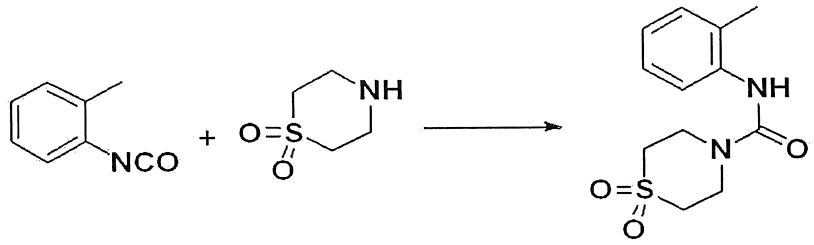
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,178 g, 0,325 mmol)

được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,116 g, 0,487 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-(triflometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,103 g, 59,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H, J = 7,7, 2,0 Hz), 7,55 - 7,37 (m, 4H), 7,08 - 6,72 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,67 (s, 4H), (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 531,00 (M^+ + H).

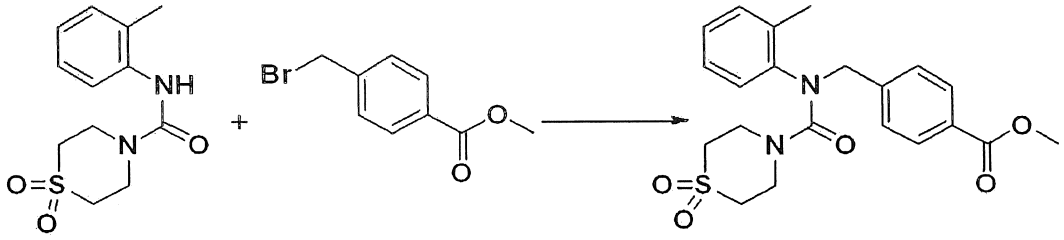
Ví dụ 120. Hợp chất 21451: N-(o-tolyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



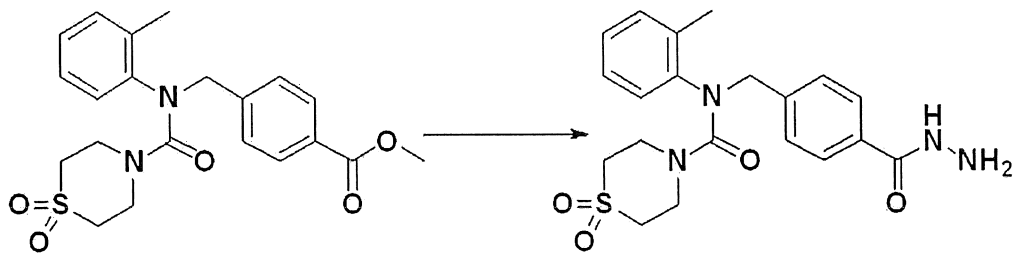
Dung dịch 1-isoxyanato-2-metylbenzen (1,000 g, 7,510 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,015 g, 7,510 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,941 g, 96,3%).

Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,118 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,045 g, 1,118 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,256 g, 1,118 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,367 g, 78,7%).

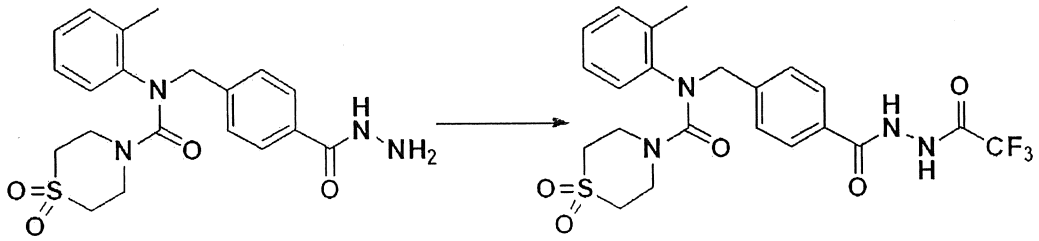
Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,367 g, 0,880 mmol) được sản xuất ở bước 2 và

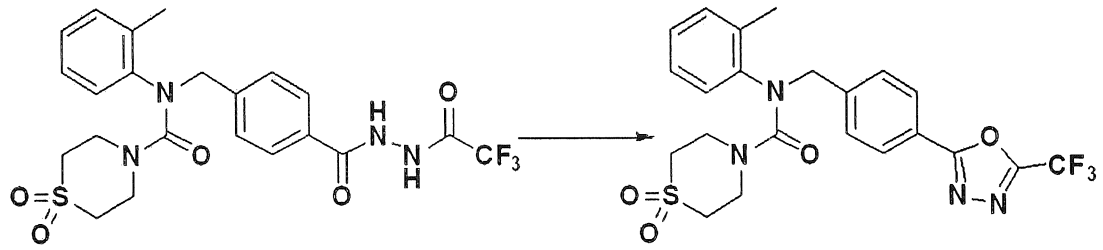
hydrazin monohydrat (0,831 ml, 17,604 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,241 g, 65,6%).

Bước 4: N-(o-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,120 g, 0,289 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,080 ml, 0,577 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,045 ml, 0,260 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(o-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,141 g, 95,3%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21451

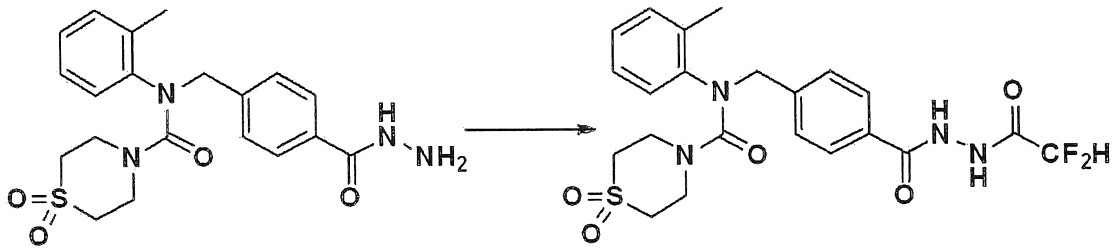


N-(o-tolyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,141 g, 0,275 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,098 g, 0,413 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(o-tolyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,077 g, 56,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,22 (dddd, 3H, J = 14,3, 11,0, 8,1, 4,5 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 6,8, 2,2 Hz), 4,76 (s, 2H), 3,66 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 2,70 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,08 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 495,0 (M^+ + H).

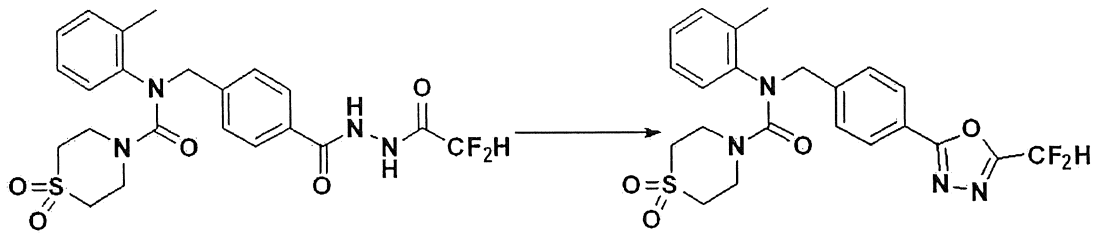
Ví dụ 121. Hợp chất 21452: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,120 g, 0,289 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 120 và trietylamin (0,080 ml, 0,577 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,039 ml, 0,260 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,137 g, 96,0%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21451



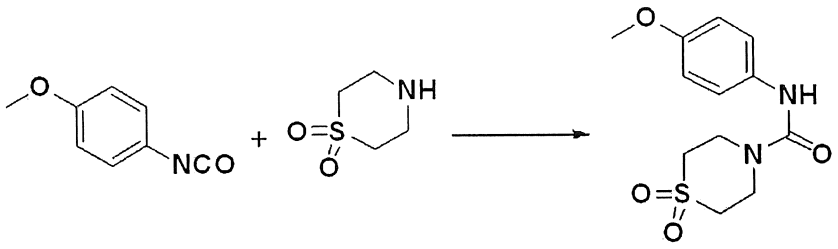
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,137 g, 0,277 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,099 g, 0,416 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được

cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(o-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,051 g, 38,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,39 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,28 - 7,15 (m, 4H), 7,08 - 6,68 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 3,67 (s, 4H), 2,70 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,08 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 477,1 (M^+ + H).

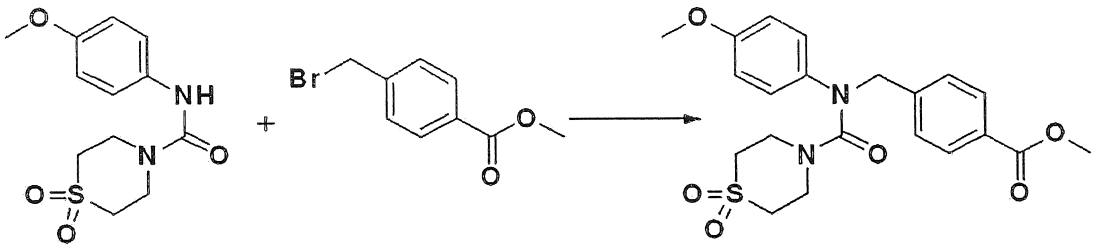
Ví dụ 122. Hợp chất 21453: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



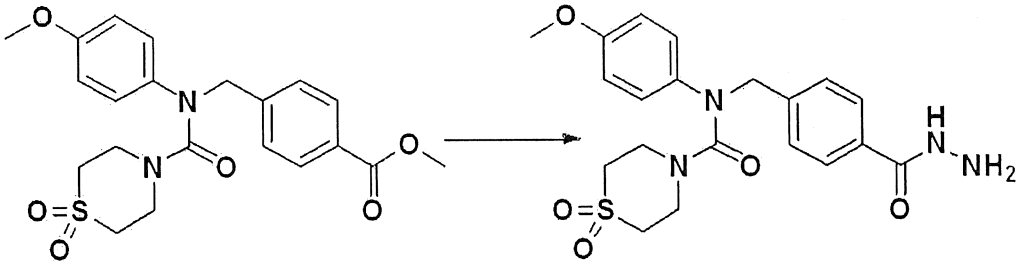
Dung dịch 1-isoxyanato-4-methoxybenzen (3,800 g, 25,478 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (3,444 g, 25,478 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (6,875 g, 94,9%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,055 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,042 g, 1,055 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,242 g, 1,055 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,355 g, 77,8%).

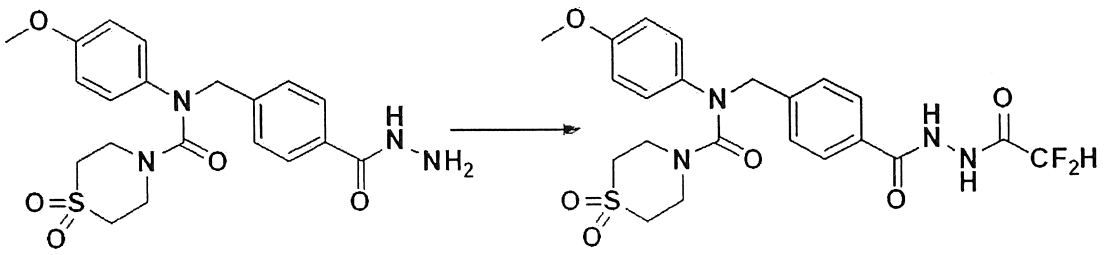
Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,355 g, 0,820 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,775 ml, 16,407 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt

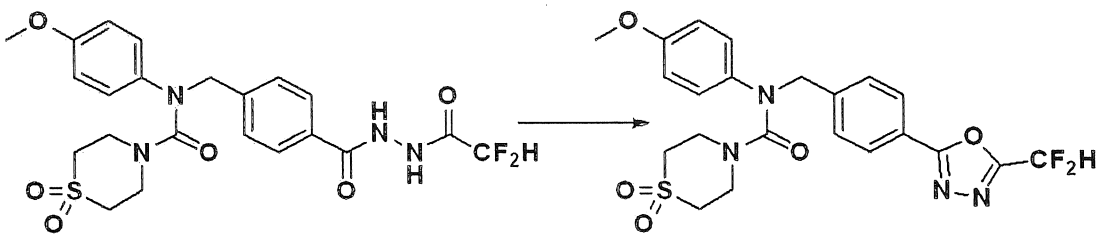
độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,350 g, 98,5%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,175 g, 0,405 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,112 ml, 0,809 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,055 ml, 0,364 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,199 g, 96,3%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21453

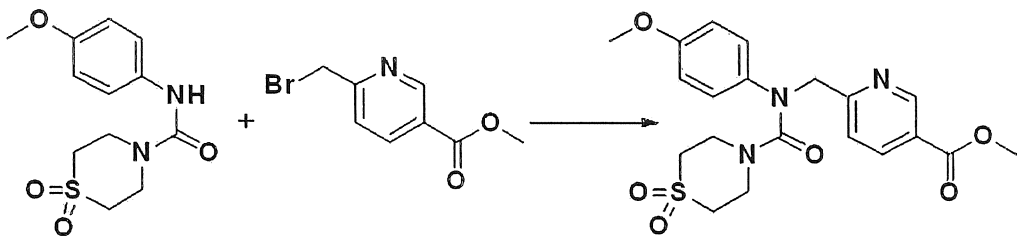


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,199 g, 0,390 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,139 g, 0,585 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,094 g, 49,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,06 - 6,74 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 3,79 (d, 3H, J = 0,8 Hz), 3,72 (t, 4H, J = 5,6 Hz), 2,78 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 493,12 (M^+ + H).

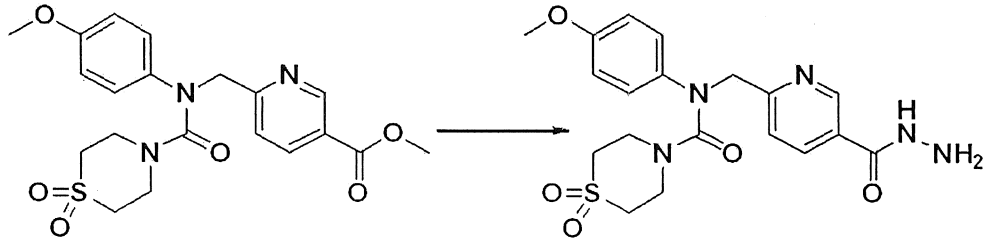
Ví dụ 123. Hợp chất 21454: N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,055 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,042 g, 1,055 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,243 g, 1,055 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,283 g, 61,8%).

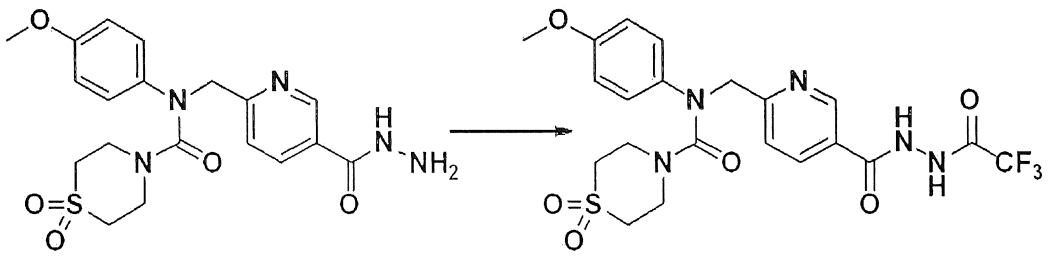
Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,283 g, 0,652 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,616 ml, 13,039 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để

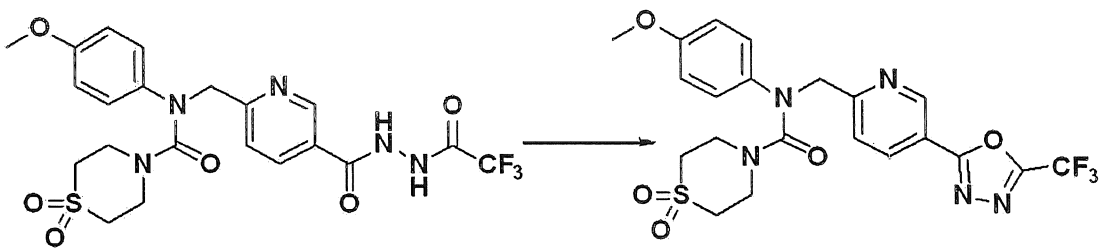
loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,130 g, 45,9%).

Bước 3: N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,065 g, 0,150 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,041 ml, 0,299 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,023 ml, 0,135 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,076 g, 95,9%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21454

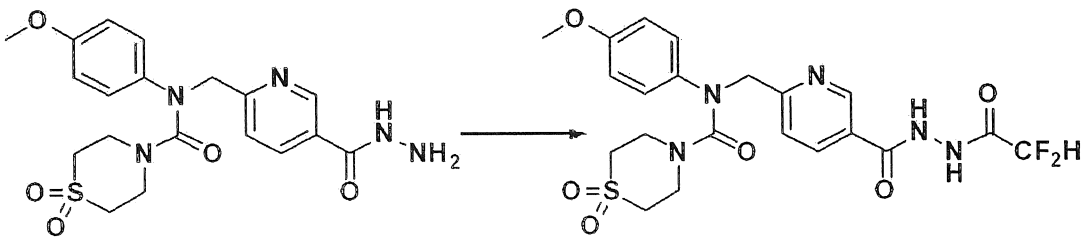


N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,076 g, 0,144 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,051 g, 0,215 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020 g, 27,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,37 (ddd, 1H, J = 8,2, 2,2, 0,9 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,80 (d, 3H, J = 0,9 Hz), 3,71 (d, 4H, J = 5,6 Hz), 2,91 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 512,06 (M^+ + H).

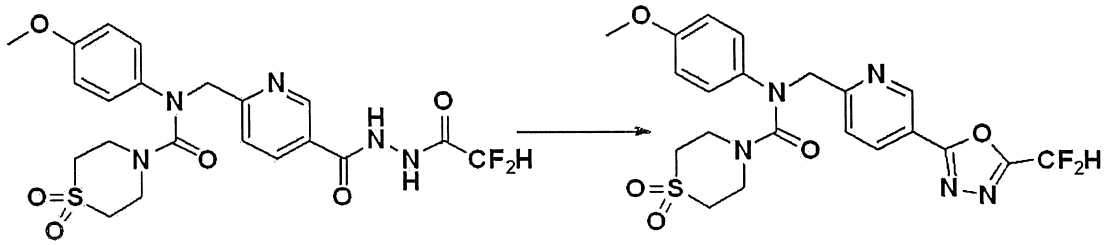
Ví dụ 124. Hợp chất 21455: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,065 g, 0,150 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 123 và trietylamin (0,041 ml, 0,299 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,020 ml, 0,135 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,073 g, 95,3%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21455



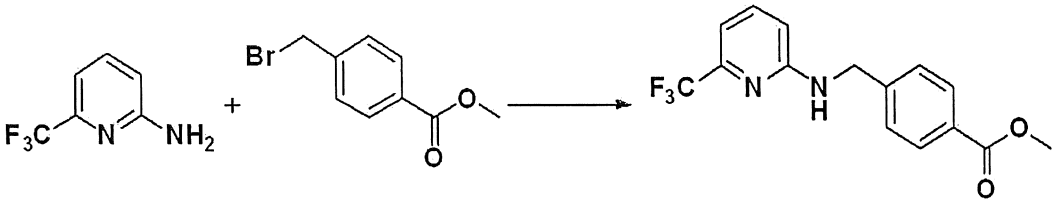
N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,073 g, 0,143 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,051 g, 0,214 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được

cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,028 g, 40,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 7,08 - 6,78 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (t, 4H, J = 5,5 Hz), 2,91 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 494,1 (M^+ + H).

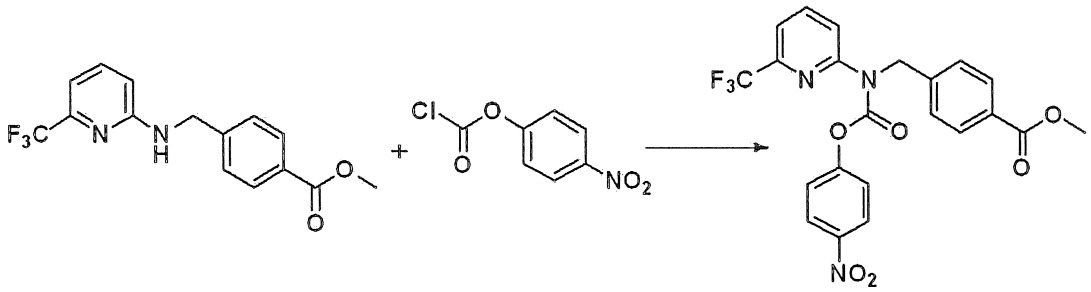
Ví dụ 125. Hợp chất 21456: N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-(((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat



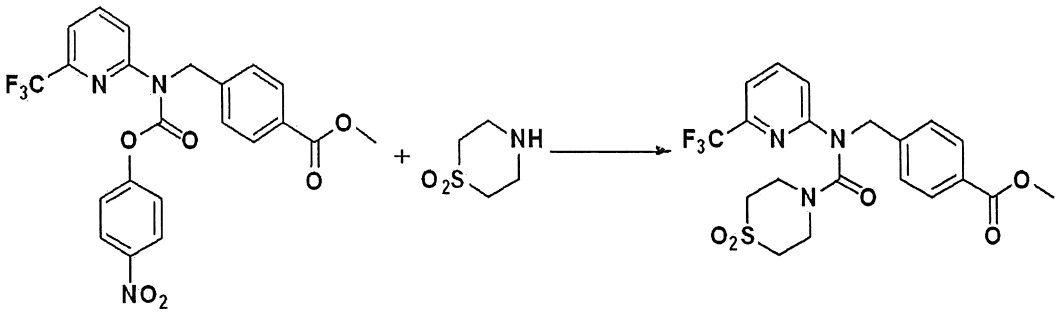
Dung dịch 6-(triflometyl)pyridin-2-amin (10,000 g, 61,687 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (16,957 g, 74,024 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (16,010 ml, 92,530 mmol) trong axetonitril (150 ml) được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (9,000 g, 47,0%).

Bước 2: Metyl 4-((((4-nitrophenoxy)cacbonyl)(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat (6,000 g, 19,338 mmol) được sản xuất ở bước 1, 4-Nitrophenyl cloroformat (7,796 g, 38,676 mmol) và K_2CO_3 (5,345 g, 38,676 mmol) trong axetonitril (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 5-15%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((((4-nitrophenoxy)cacbonyl)(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (5,074 g, 55,2%).

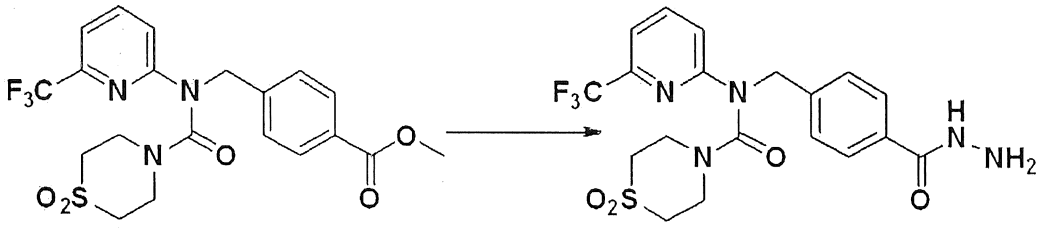
Bước 3: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((((4-nitrophenoxy)cacbonyl)(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,054 mmol) được sản xuất ở bước 2, thiomorpholin 1,1-dioxit (0,157 g, 1,159 mmol) và kali cacbonat (0,291 g, 2,108 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng

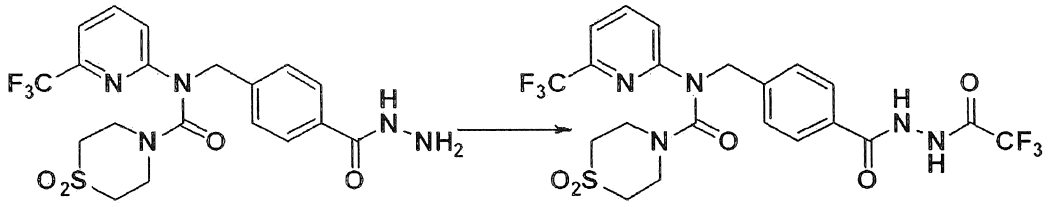
diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,225 g, 45,2%).

Bước 4: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



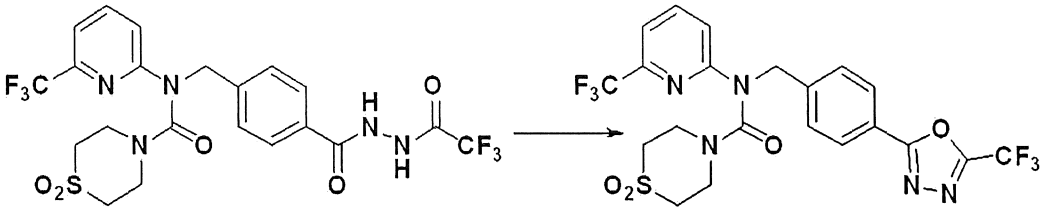
Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,225 g, 0,477 mmol) được sản xuất ở bước 3 và hydrazin monohydrat (0,450 ml, 9,532 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,154 g, 68,6%).

Bước 5: N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,077 g, 0,164 mmol) được sản xuất ở bước 4 và trietylamin (0,045 ml, 0,327 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,026 ml, 0,147 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,084 g, 90,5%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 6: Hợp chất 21456



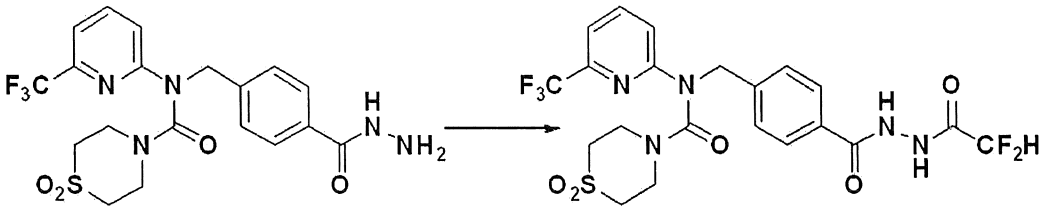
N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,084 g, 0,148 mmol) được sản xuất ở bước 5 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,053 g, 0,222 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục

được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,015 g, 18,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,79 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,17 (s, 2H), 3,80 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,97 - 2,90 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 550,22 (M^+ + H).

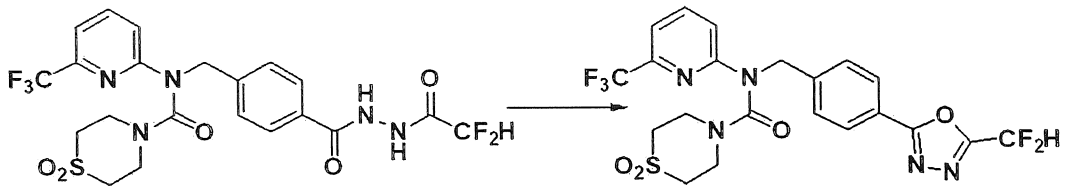
Ví dụ 126. Hợp chất 21457: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,077 g, 0,164 mmol) được sản xuất ở bước 4 của ví dụ 125 và trietylamin (0,045 ml, 0,327 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,022 ml, 0,147 mmol), được khuấy ở 70°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,086 g, 95,7%, bọt màu nâu nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21457

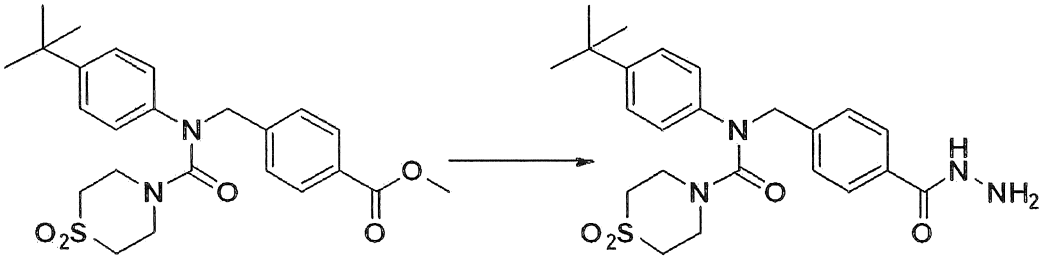


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,086 g, 0,157 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,056 g, 0,235 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; axetonitril/axit formic = 5-70%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,004 g, 4,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,61 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,06 - 6,73 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,80 (s, 4H), 2,93 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 532,20 (M^+ + H).

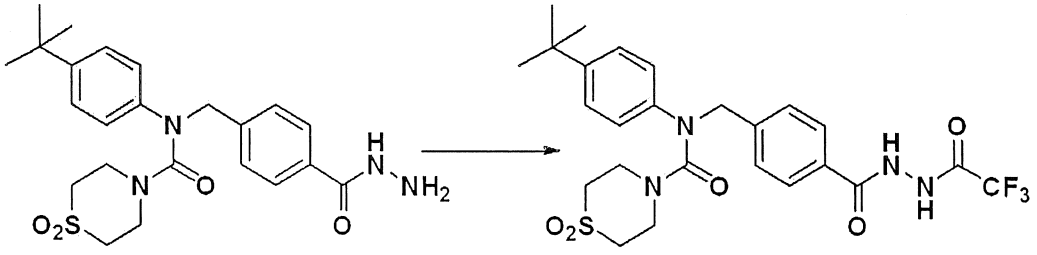
Ví dụ 127. Hợp chất 21458: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-(tert-butyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,368 g, 0,802 mmol) và hydrazin monohydrat (0,758 ml, 16,050 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,257 g, 69,8%).

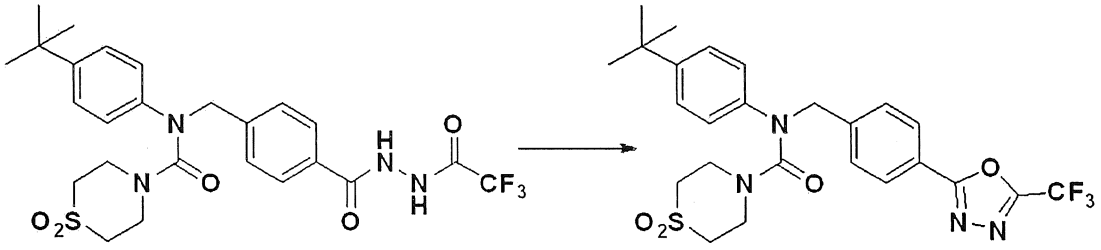
Bước 2: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,128 g, 0,279 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,058 ml, 0,419 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,035 ml, 0,251 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng

diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,097 g, 62,8%).

Bước 3: Hợp chất 21458

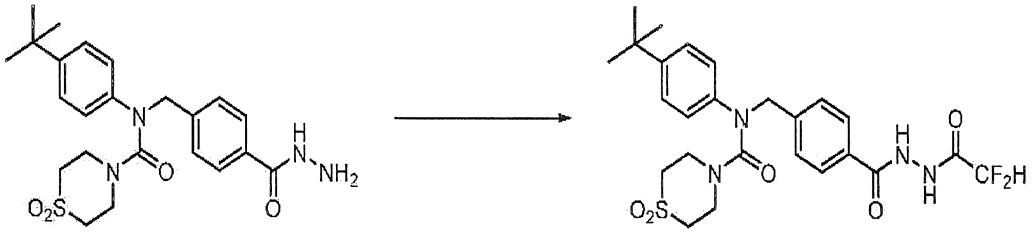


Hỗn hợp của N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,097 g, 0,175 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,063 g, 0,263 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,071 g, 75,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,87 (s, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 4H), 2,79 - 2,77 (m, 4H), 1,29 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 537,2 (M^+ + 1).

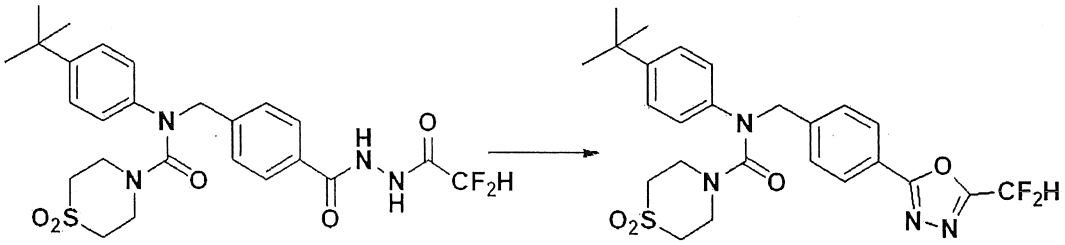
Ví dụ 128. Hợp chất 21459: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,128 g, 0,279 mmol) được sản xuất ở bước 1 của ví dụ 127 và trietylamin (0,058 ml, 0,419 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,035 ml, 0,251 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,119 g, 79,7%).

Bước 2: Hợp chất 21459



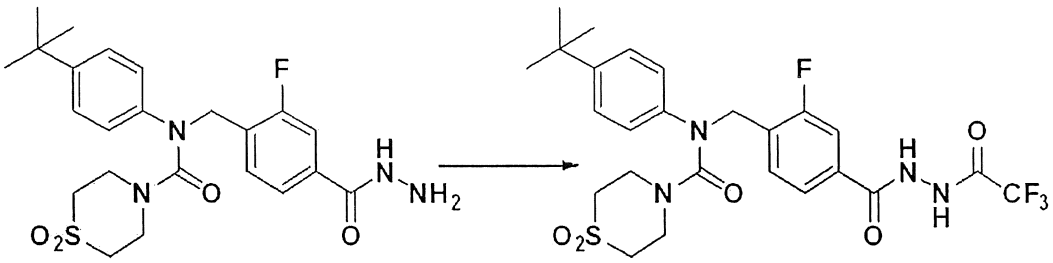
Hỗn hợp của N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,119 g, 0,223 mmol)

được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,080 g, 0,334 mmol) trong tetrahydrofuran (3 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,067 g, 58,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,06 - 6,75 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 4H), 2,82 - 2,74 (m, 4H), 1,29 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 519,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 129. Hợp chất 21460: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

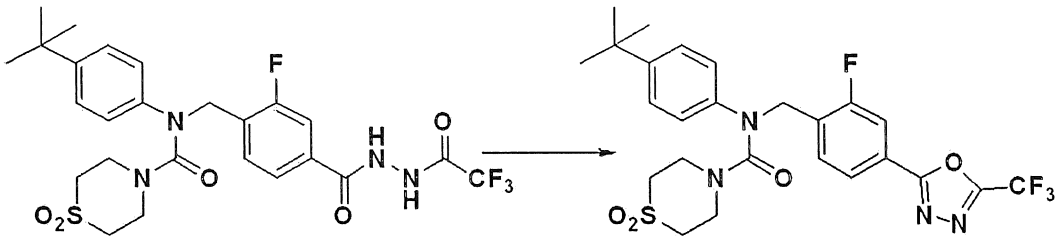
Bước 1: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,162 g, 0,340 mmol) và trietylamin (0,071 ml, 0,510 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,043 ml, 0,306 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được

cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,190 g, 97,6%).

Bước 2: Hợp chất 21460

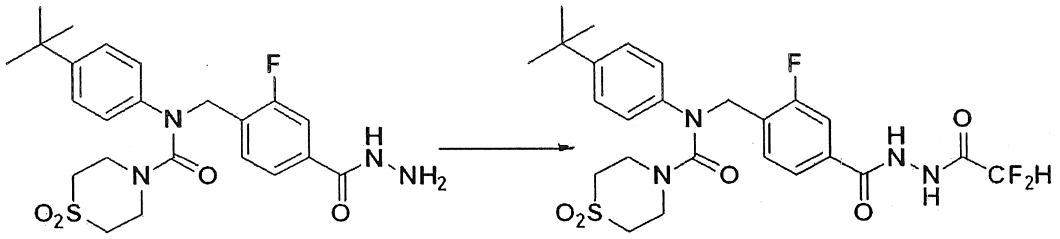


Hỗn hợp của N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,190 g, 0,332 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,119 g, 0,498 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,104 g, 56,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 2,79 - 2,73 (m, 4H), 1,30 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 555,2 (M^+ + 1).

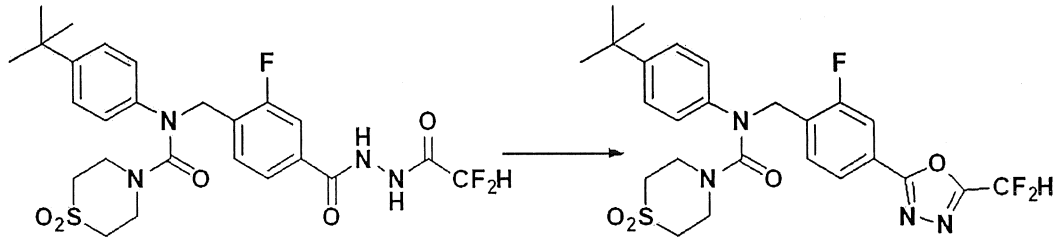
Ví dụ 130. Hợp chất 21461: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,162 g, 0,340 mmol) và trietylamin (0,071 ml, 0,510 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,033 ml, 0,306 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,181 g, 96,0%).

Bước 2: Hợp chất 21461



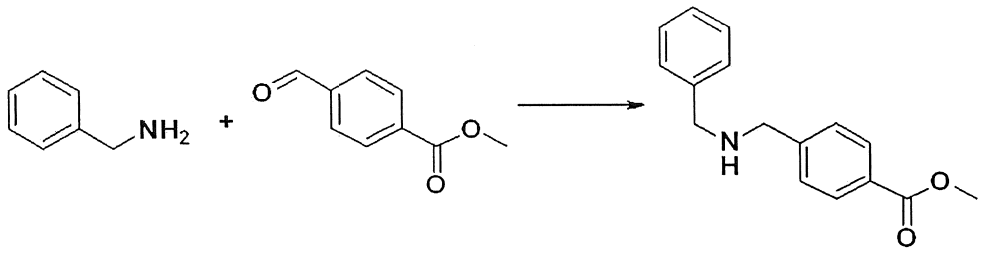
Hỗn hợp của N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,181 g, 0,326

mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,117 g, 0,490 mmol) trong tetrahydrofuran (3 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(tert-butyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,097 g, 55,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 1,29 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 537,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 131. Hợp chất 21462: N-benzyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

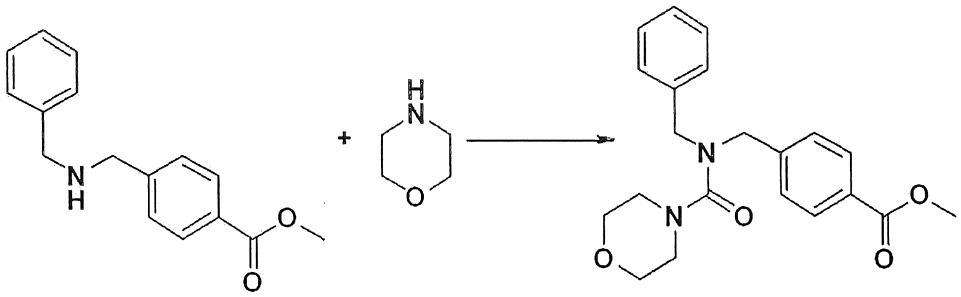
Bước 1: Metyl 4-((benzylamino)metyl)benzoat



Dung dịch phenylmetanamin (1,000 g, 9,332 mmol), metyl 4-formylbenzoat (1,532 g, 9,332 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (3,956 g, 18,664 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế

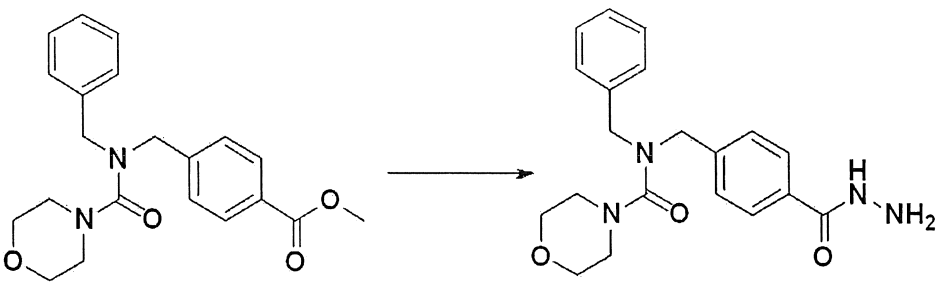
và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((benzylamino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (1,200 g, 50,4%).

Bước 2: Metyl 4-((N-benzylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



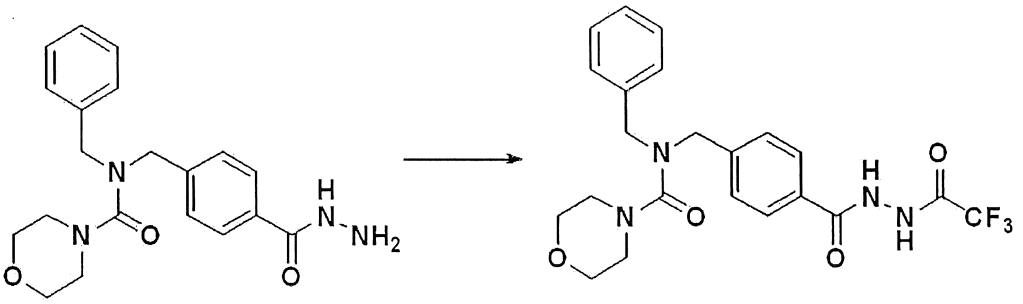
Dung dịch metyl 4-((benzylamino)metyl)benzoat (1,200 g, 4,700 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (4,093 ml, 23,500 mmol) và triphosgen (1,116 g, 3,760 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,446 ml, 5,170 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-benzylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (1,200 g, 69,3%).

Bước 3: N-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



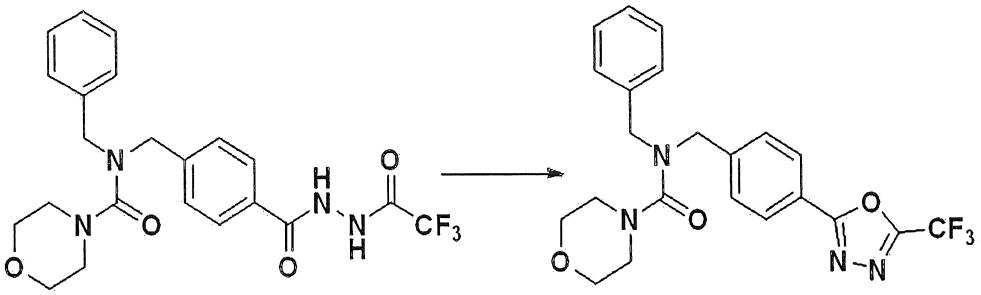
Hỗn hợp của metyl 4-((N-benzylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,200 g, 3,257 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (3,076 ml, 65,141 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit, 1,200 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 4: N-benzyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-benzyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,679 g, 1,843 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,350 g, 1,659 mmol) và trietylamin (0,383 ml, 2,764 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-benzyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,700 g, 81,8%).

Bước 5: Hợp chất 21462

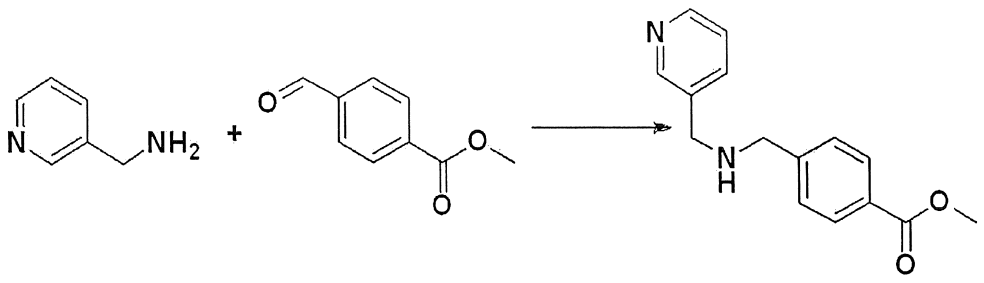


Hỗn hợp của N-benzyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,421 g, 0,906 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,324 g, 1,360 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-benzyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,200 g, 49,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 7,19 - 7,17 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,38 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 448,2 (M^++1).

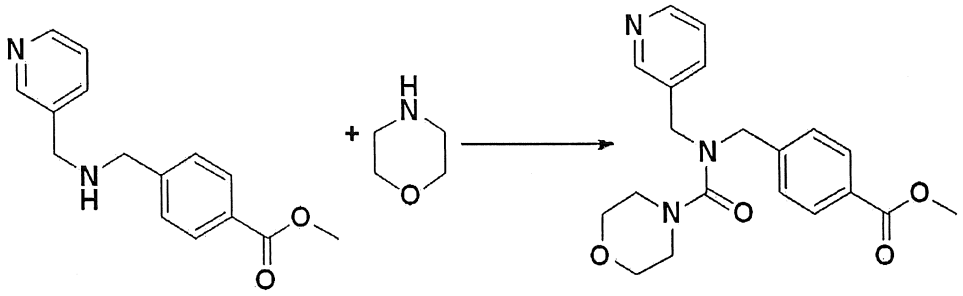
Ví dụ 132. Hợp chất 21463: N-(pyridin-3-ylmetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước1: Metyl 4-(((pyridin-3-ylmetyl)amino)metyl)benzoat



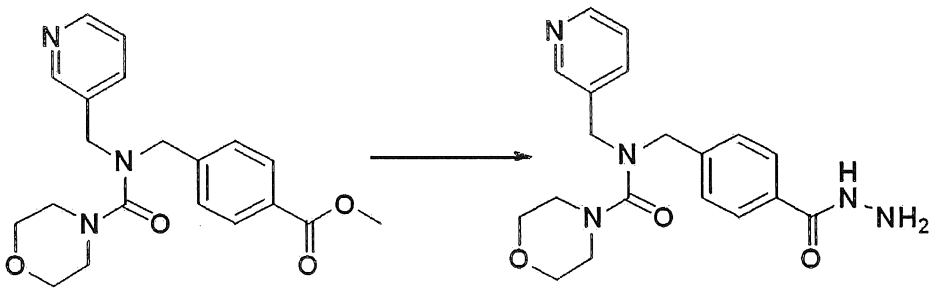
Dung dịch pyridin-3-ylmetanamin (0,700 g, 6,473 mmol), metyl 4-formylbenzoat (1,063 g, 6,473 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (2,744 g, 12,946 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((pyridin-3-ylmetyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,839 g, 50,6%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(pyridin-3-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



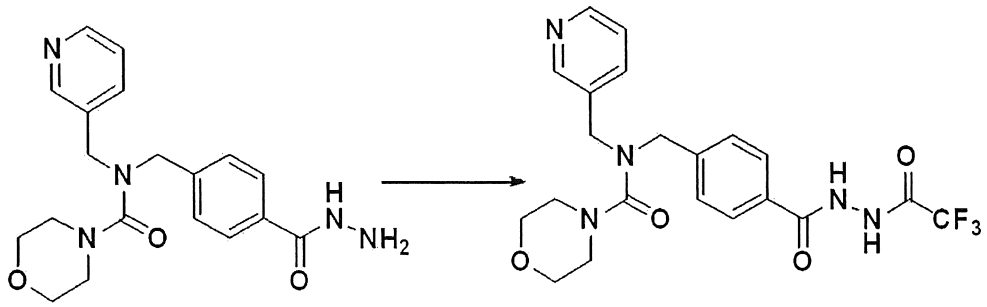
Dung dịch metyl 4-(((pyridin-3-ylmetyl)amino)metyl)benzoat (0,839 g, 3,273 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,858 ml, 16,367 mmol) và triphosgen (0,777 g, 2,619 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,311 ml, 3,601 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(pyridin-3-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu đen (0,850 g, 70,3%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(pyridin-3-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,850 g, 2,144 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (2,025 ml, 42,884 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,850 g, 100,0%, dầu màu đen).

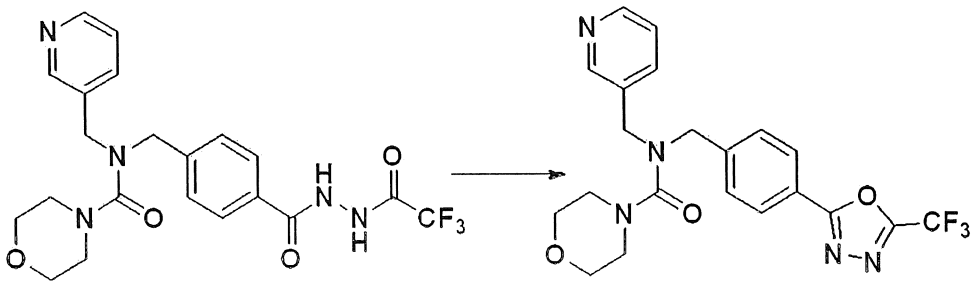
Bước 4: N-(pyridin-3-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-3-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamit (0,899 g, 2,433 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,462 g, 2,190 mmol) và trietylamin (0,369 g, 3,650 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước

được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-3-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,700 g, 61,8%).

Bước 5: Hợp chất 21463

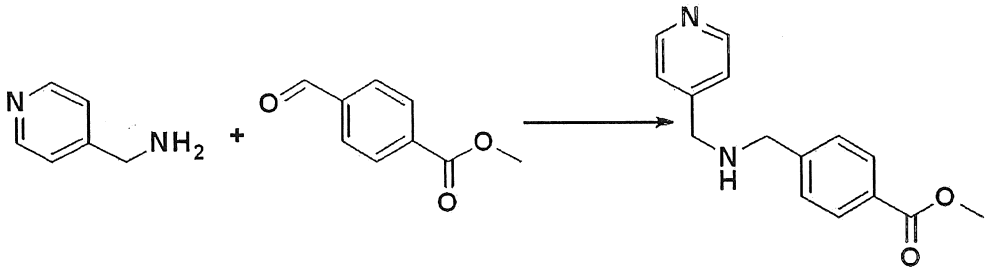


Hỗn hợp của N-(pyridin-3-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,388 g, 0,834 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,298 g, 1,250 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-3-ylmetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,050 g, 13,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (dd, 1H, J = 4,8, 1,4 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,13 - 8,11 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,38 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS(ES) m/z 449,11(M^++1).

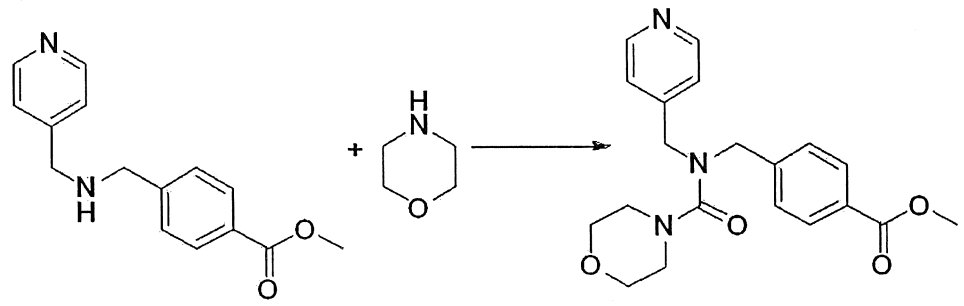
Ví dụ 133. Hợp chất 21464: N-(pyridin-4-ylmetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((pyridin-4-ylmetyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch pyridin-4-ylmetanamin (0,700 g, 6,473 mmol), metyl 4-formylbenzoat (1,063 g, 6,473 mmol) và natri cyanoborohydrua (2,744 g, 12,946 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((pyridin-4-ylmetyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu đen (0,896 g, 54,0%).

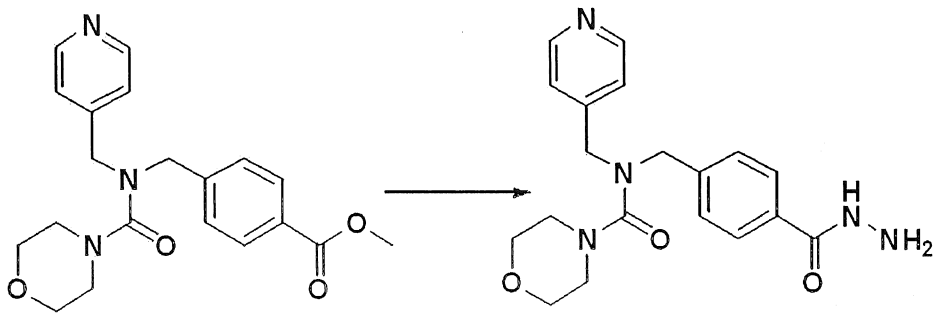
Bước 2: Metyl 4-((N-(pyridin-4-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-(((pyridin-4-ylmetyl)amino)metyl)benzoat (0,896 g, 3,496 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,259 g, 17,479 mmol) và triphosgen (0,830 g, 2,797 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được

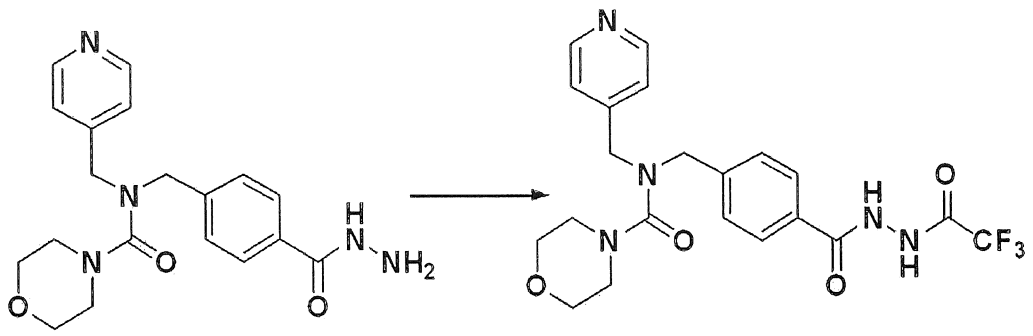
xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,335 g, 3,845 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(pyridin-4-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu đen (0,850 g, 65,8%).

Bước 3: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-4-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamit



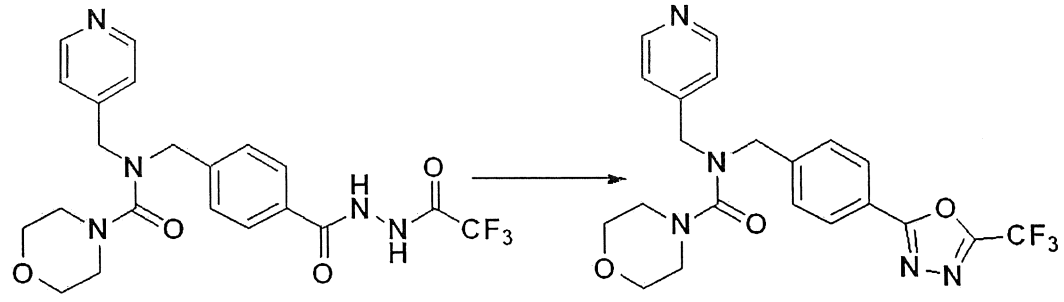
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(pyridin-4-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,724 g, 1,826 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,829 g, 36,527 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-4-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,720 g, 99,5%, dầu màu đen).

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



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(pyridin-4-ylmetyl)morpholin-4-cacboxamit (0,724 g, 1,960 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,372 g, 1,764 mmol) và trietylamin (0,297 g, 2,940 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-4-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,200 g, 21,9%).

Bước 5: Hợp chất 21464



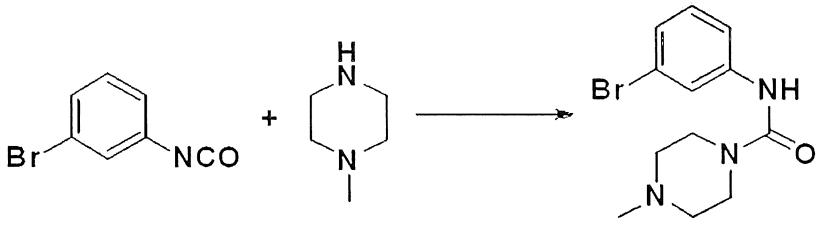
Hỗn hợp của N-(pyridin-4-ylmetyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,148 g, 0,318 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,114 g, 0,477 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(pyridin-4-ylmetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,040 g, 28,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 8,12 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,16 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 4,45 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 3,38 (t, 4 H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 449,18 (M^++1).

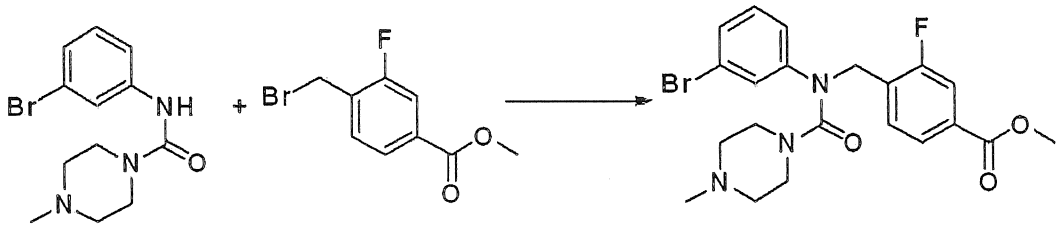
Ví dụ 134. Hợp chất 21465: N-(3-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-carb oxamit



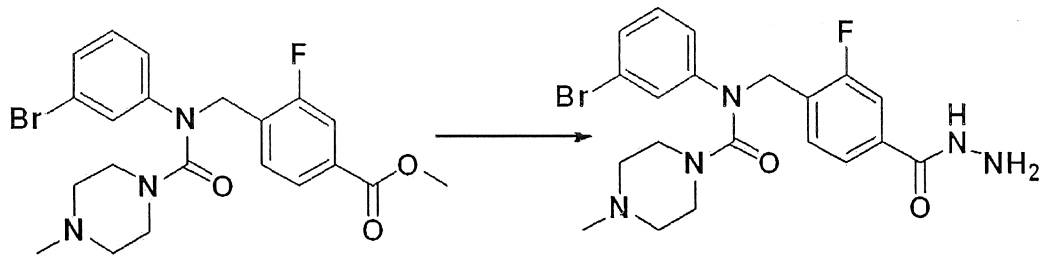
Dung dịch 1-bromo-3-isoxyanatobenzen (4,000 g, 20,200 mmol) và 1-metylpiperazin (2,023 g, 20,200 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (5,250 g, 87,2%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (5,280 g, 17,707 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 1,062 g, 26,561 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (4,812 g, 19,478 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (6,200 g, 75,4%).

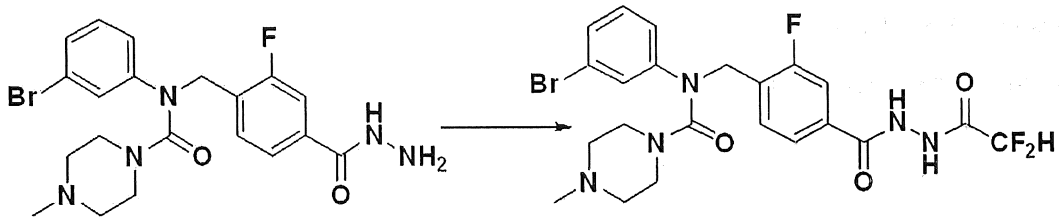
Bước 3: N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (1,000 g, 2,154 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (2,034 ml, 43,072 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua

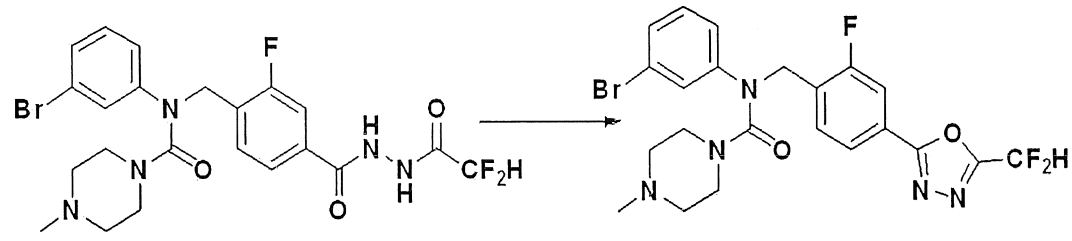
bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit, 0,900 g, 90,0%, dầu không màu).

Bước 4: N-(3-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,956 g, 2,059 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,202 ml, 1,853 mmol) và trietylamin (0,428 ml, 3,088 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,242 g, 21,7%).

Bước 5: Hợp chất 21465

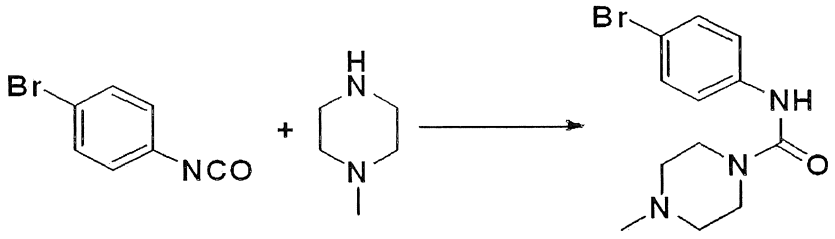


Hỗn hợp của N-(3-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,242 g, 0,446 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,159 g, 0,669 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,152 g, 65,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,29 - 7,28 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,02 - 6,80 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 4H), 2,27 - 2,21 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 524,19 (M^++1).

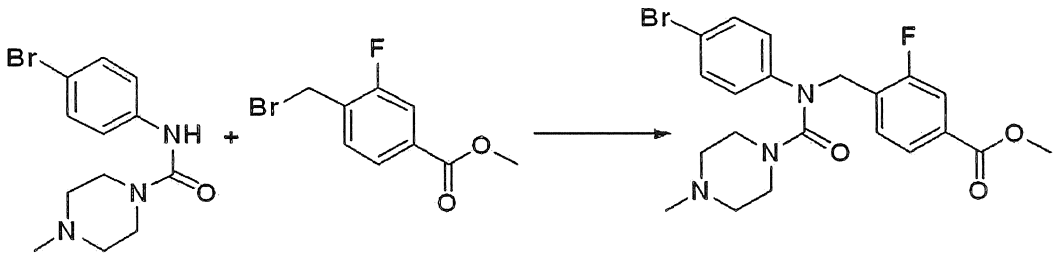
Ví dụ 135. Hợp chất 21466: N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



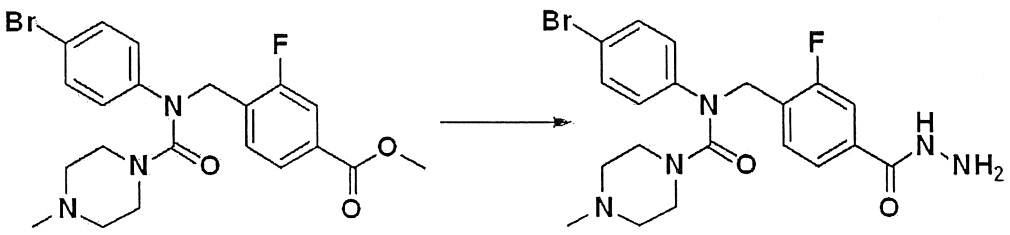
Dung dịch 1-bromo-4-isoxyanatobenzen (0,629 ml, 5,050 mmol) và 1-metylpiperazin (0,556 ml, 5,050 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch dietylete 1 N, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,480 g, 98,3%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,500 g, 1,677 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,101 g, 2,515 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,456 g, 1,845 mmol), và được khuấy bổ sung trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu không màu (0,588 g, 75,5%).

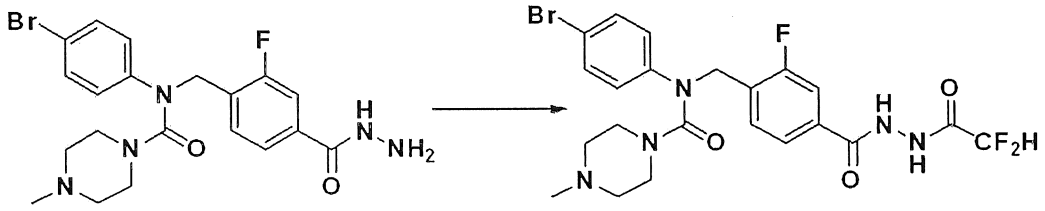
Bước 3: N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,588 g, 1,266 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,196 ml, 25,326 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng

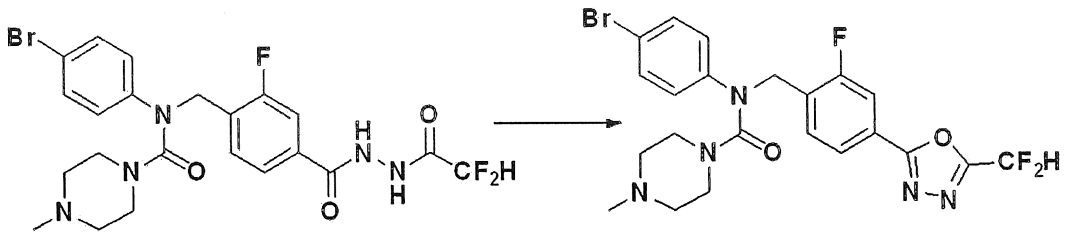
ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit, 0,580 g, 98,6%, dầu không màu).

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



Dung dịch N-(4-bromophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,515 g, 1,109 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,174 g, 0,998 mmol) và trietylamin (0,168 g, 1,664 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,234 g, 38,9%).

Bước 5: Hợp chất 21466

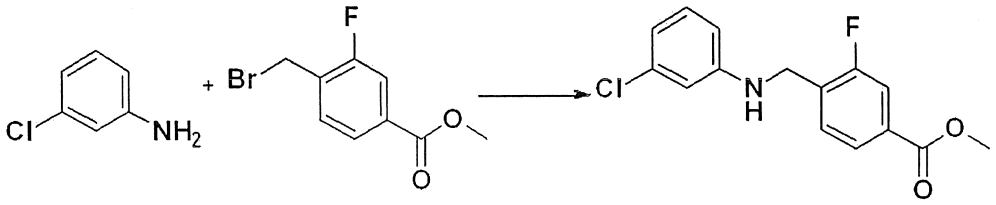


Hỗn hợp của N-(4-bromophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,234 g, 0,431 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,154 g, 0,647 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,134 g, 59,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,77 - 7,75 (m, 1 H), 7,69 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,45 - 7,41 (m, 2 H), 7,06 (s, 0,25 H), 7,01 - 7,68 (m, 2 H), 6,93 (s, 0,5 H), 6,80 (s, 0,25 H), 4,96 (s, 2 H), 3,29 (t, 4 H, J = 4,8 Hz), 2,27 - 2,25 (m, 7 H); LRMS (ES) m/z 525,88 (M^++1).

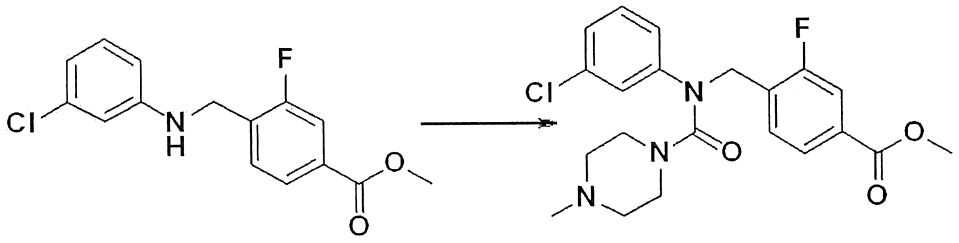
Ví dụ 136. Hợp chất 21467: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-clorophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch 3-cloroanilin (0,498 ml, 4,703 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,198 g, 4,938 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,278 g, 5,174 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((3-clorophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu cam (1,110 g, 80,4%).

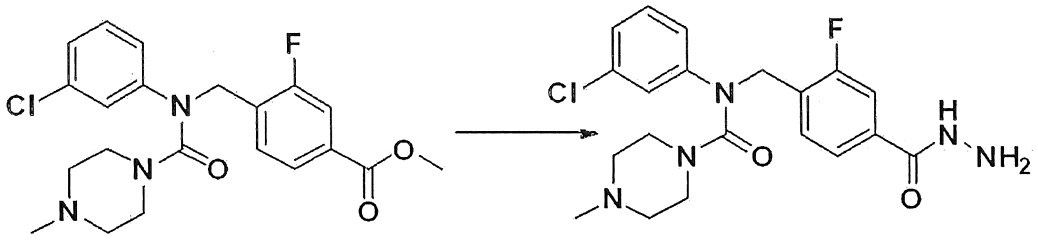
Bước 2: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-clorophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (1,110 g, 3,779 mmol) được sản xuất ở bước 1, triphosgen (0,897 g, 3,023 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,300 ml, 18,896 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 4-metyl piperazin (0,454 g, 4,535 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-

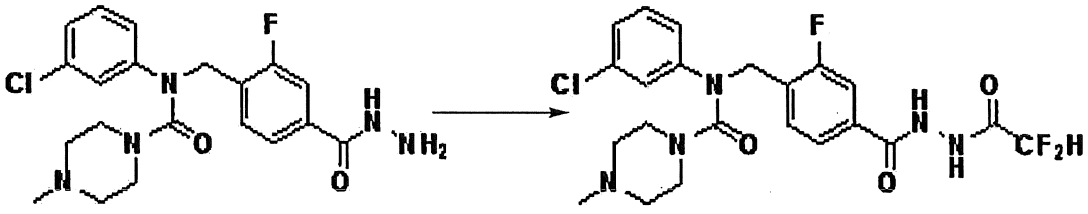
clorophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (1,440 g, 90,8%).

Bước 3: N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (1,440 g, 3,430 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (3,334 ml, 68,591 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,350 g, 93,7%, chất rắn màu trắng).

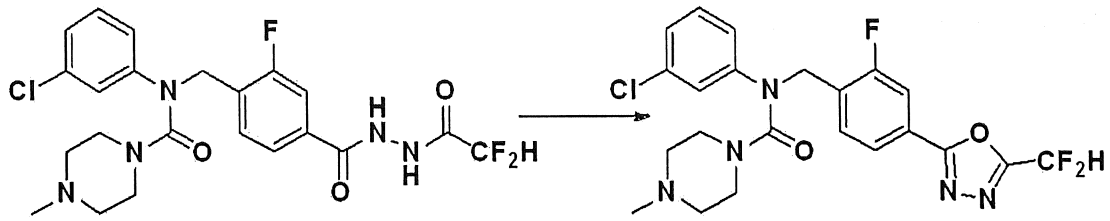
Bước 4: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (1,000 g, 2,382 mmol) được sản xuất ở bước 3 và

trietylamin (0,500 ml, 3,572 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,266 ml, 2,143 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,330 g, 112,2%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21467



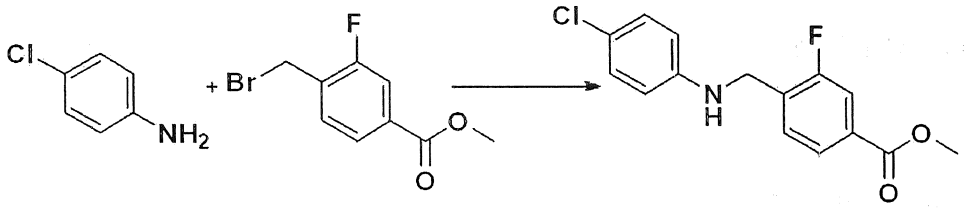
N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 0,603 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,216 g, 0,905 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,168 g, 58,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,1, 1,4 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 2H),

7,06 - 6,80 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,38 (brs, 4H), 2,34 (brs, 7H); LRMS (ES) m/z 480,5 ($M^+ + 1$).

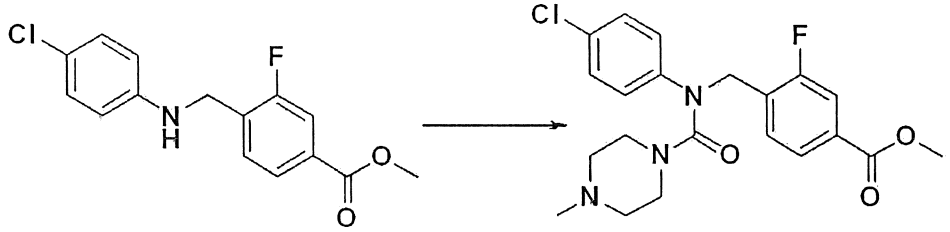
Ví dụ 137. Hợp chất 21468: N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((4-clorophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



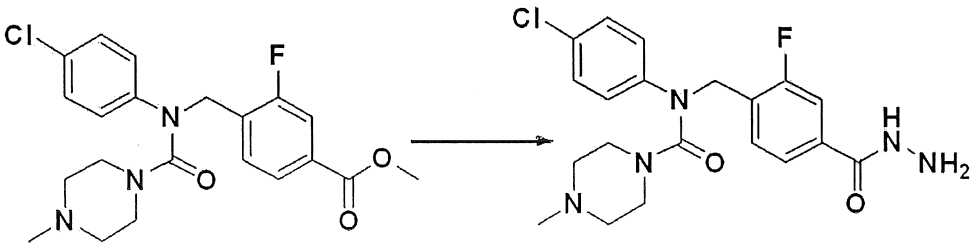
Dung dịch 4-cloroanilin hydroclorua (0,600 g, 3,658 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,154 g, 3,841 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,994 g, 4,024 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((4-clorophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,623 g, 58,0%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



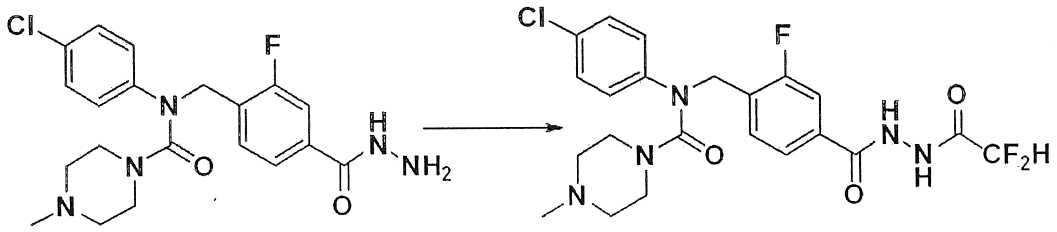
Dung dịch metyl 4-(((4-clorophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,623 g, 2,121 mmol) được sản xuất ở bước 1, triphosgen (0,504 g, 1,697 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,852 ml, 10,605 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 4-metyl piperazin (0,255 g, 2,545 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,811 g, 91,1%).

Bước 3: N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



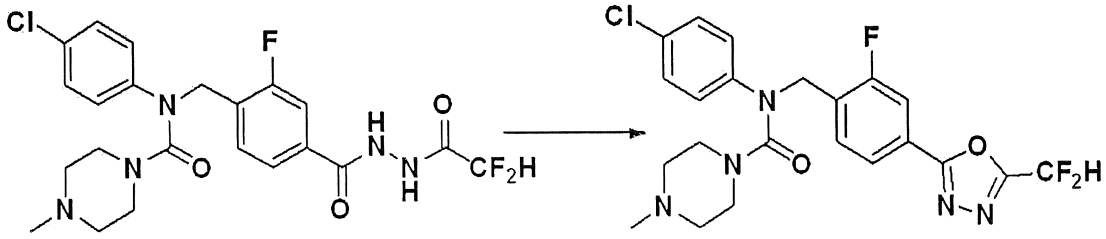
Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,811 g, 1,932 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,877 ml, 38,630 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,791 g, 97,5%, chất rắn màu trắng).

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



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,791 g, 1,884 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,395 ml, 2,826 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,211 ml, 1,695 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,020 g, 108,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21468



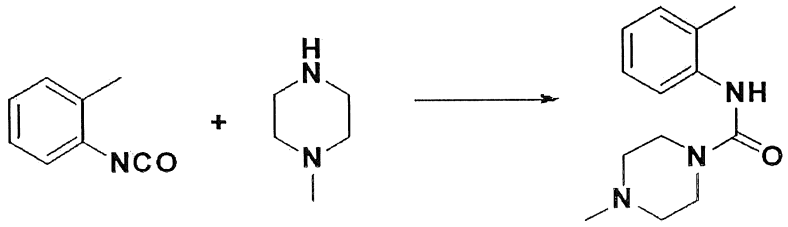
N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 0,603 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,216 g, 0,905 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 giờ, và được

làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,137 g, 47,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,0 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,39 (brs, 4H), 2,39 (brs, 7H); LRMS (ES) m/z 480,5 (M^+ + 1).

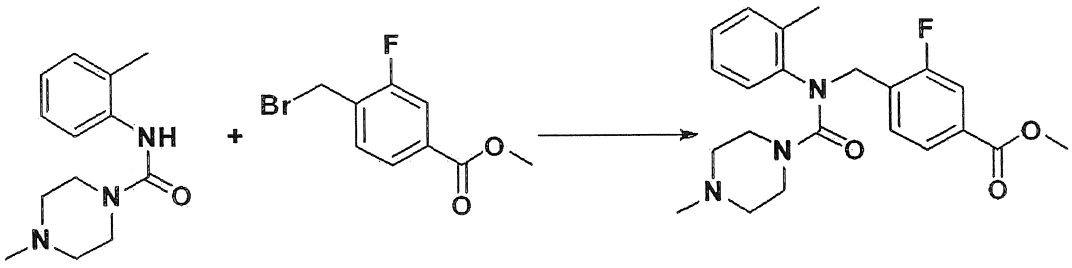
Ví dụ 138. Hợp chất 21469: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



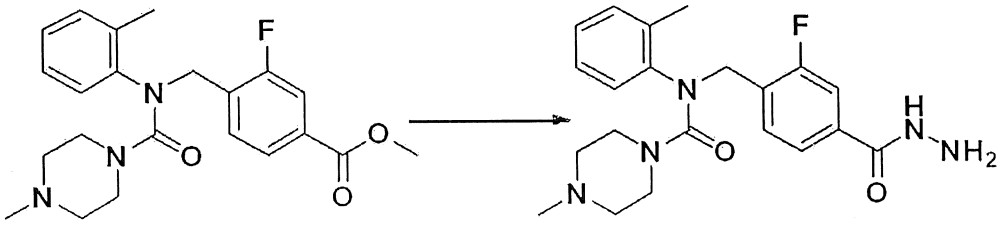
Dung dịch 1-isoxyanato-2-metylbenzen (0,943 ml, 7,510 mmol) và 1-metylpiperazin (0,827 ml, 7,510 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,500 g, 85,6%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch 4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,700 g, 3,000 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,180 g, 4,500 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,889 g, 3,600 mmol), và được khuấy bổ sung trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,500 g, 41,7%).

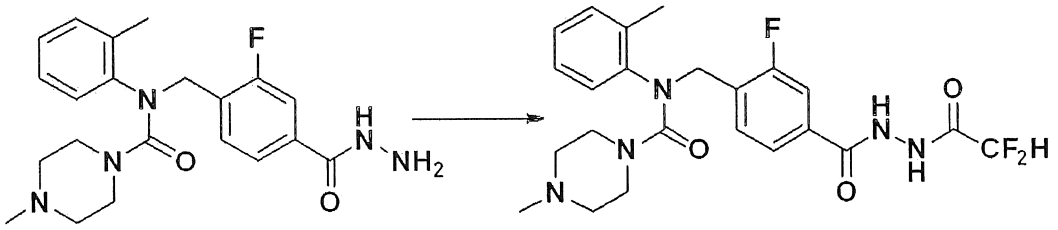
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,500 g, 1,252 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,182 ml, 25,033 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

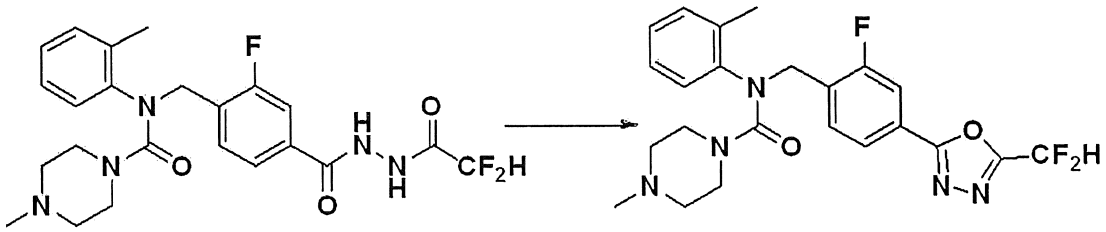
được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,289 g, 57,8%, dầu không màu).

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,289 g, 0,723 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,126 ml, 1,158 mmol) và trietylamin (0,150 ml, 1,085 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,183 g, 56,5%)

Bước 5: Hợp chất 21469

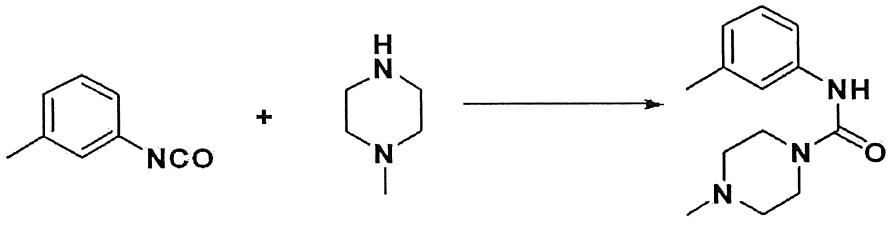


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,183 g, 0,383 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,137 g, 0,575 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,090 g, 51,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 4,84 (s, 2H), 3,23 (t,, 4H, J = 4,9 Hz), 2,20 - 2,19 (m, 6H), 2,14 (t, 4H, J = 4,9 Hz); LRMS (ES) m/z 460,09 (M^++1).

Ví dụ 139. Hợp chất 21470: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit

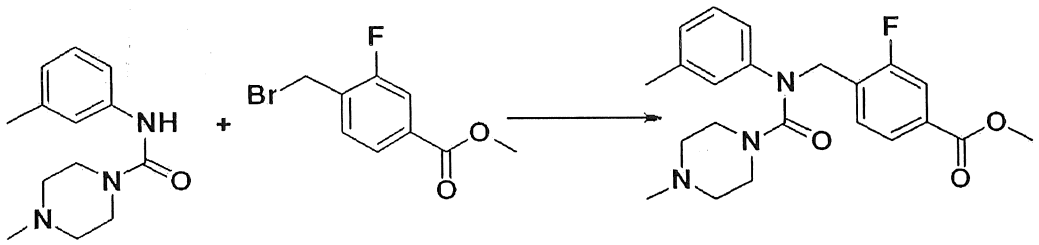
Bước 1: 4-Metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-isoxyanato-3-metylbenzen (1,000 g, 7,510 mmol) và 1-metylpiperazin (0,752 g, 7,510 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu

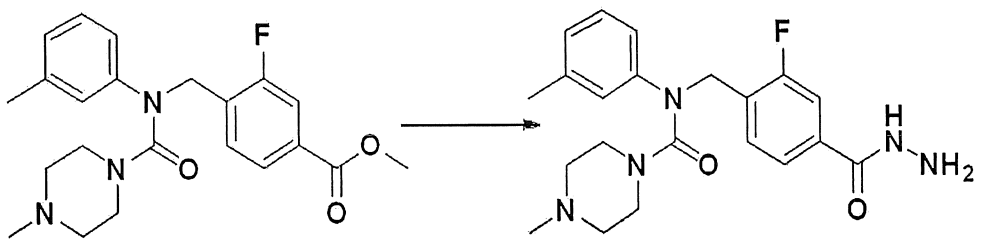
được 4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,510 g, 86,2%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



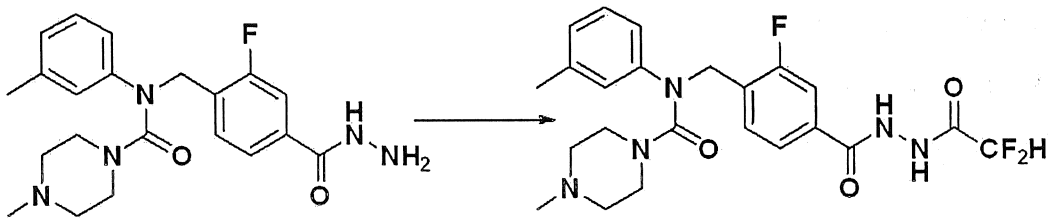
Dung dịch 4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,700 g, 3,000 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,180 g, 4,500 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,889 g, 3,600 mmol), và được khuấy bổ sung trong 10 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,590 g, 49,2%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



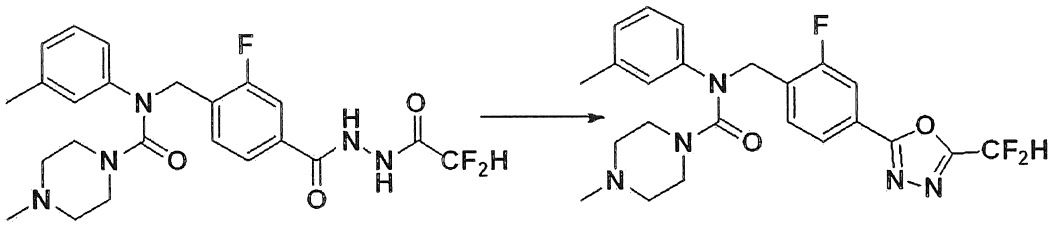
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,590 g, 1,477 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,395 ml, 29,539 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được làm nóng ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,581 g, 98,5%, dầu không màu).

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,580 g, 1,452 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,253 ml, 2,323 mmol) và trietylamin (0,302 ml, 2,178 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,540 g, 83,1%).

Bước 5: Hợp chất 21470

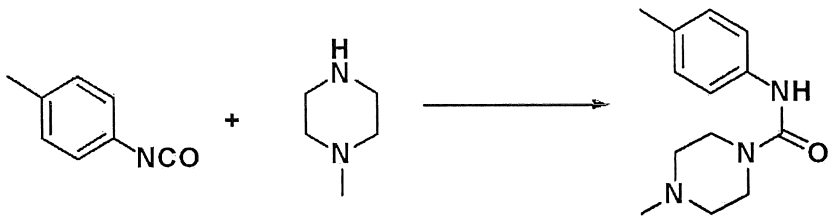


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,540 g, 1,131 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,404 g, 1,696 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,340 g, 65,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,05 (s, 0,25H), 6,94 - 6,89 (m, 3,5H), 6,79 (s, 0,5H), 4,96 (s, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,24 - 2,22 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 460,41 (M^++1).

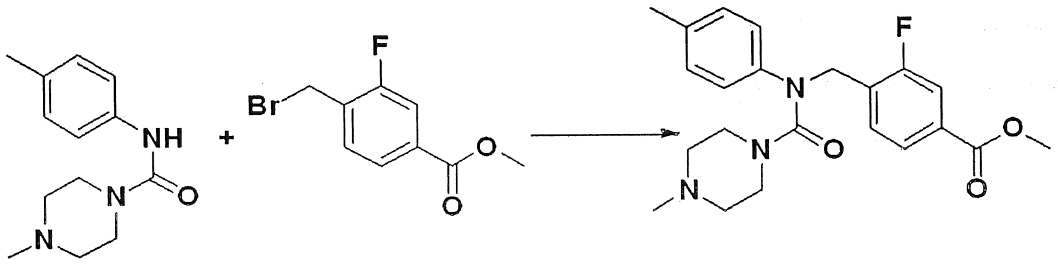
Ví dụ 140. Hợp chất 21471: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



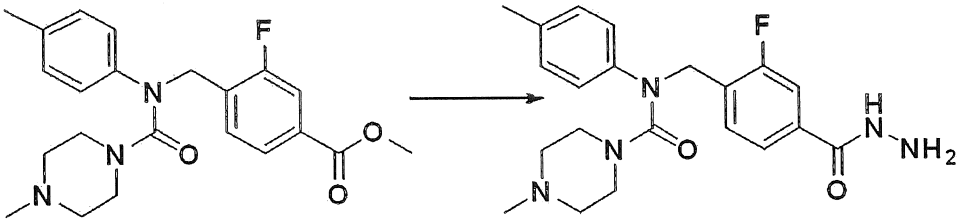
Dung dịch 1-isoxyanato-4-metylbenzen (1,000 g, 7,510 mmol) và 1-metylpiperazin (0,752 g, 7,510 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,400 g, 79,9%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



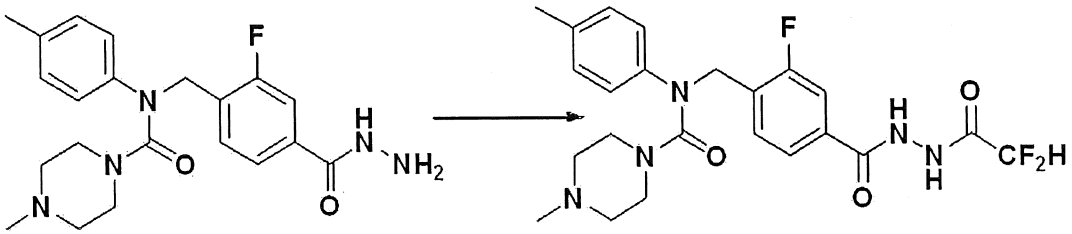
Dung dịch 4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,700 g, 3,000 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,180 g, 4,500 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,889 g, 3,600 mmol), và được khuấy bổ sung trong 10 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,630 g, 52,6%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,630 g, 1,577 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,490 ml, 31,542 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,622 g, 98,7%).

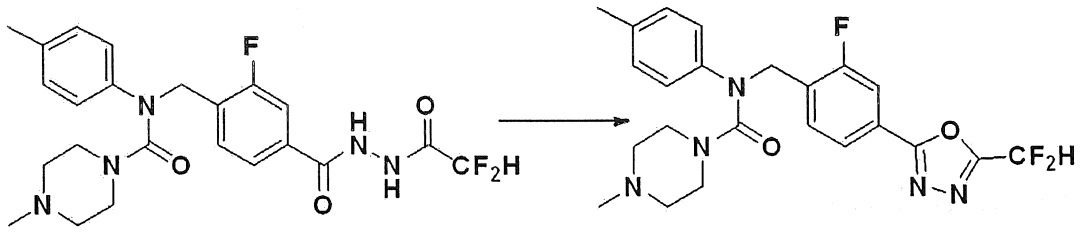
Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,424 g, 1,061 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,104 ml, 0,955 mmol) và trietylamin (0,221 ml, 1,592 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được

tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,400 g, 78,9%).

Bước 5: Hợp chất 21471

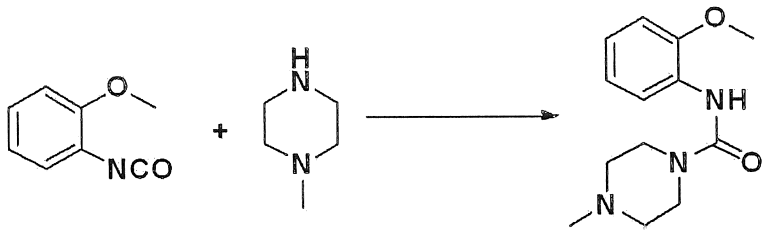


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,362 g, 0,758 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,271 g, 1,137 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,180 g, 51,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,11 - 7,09 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 7,00 - 6,97 (m, 2H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 4,95 (s, 2H), 3,28 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,23 - 2,18 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 460,34 (M^++1).

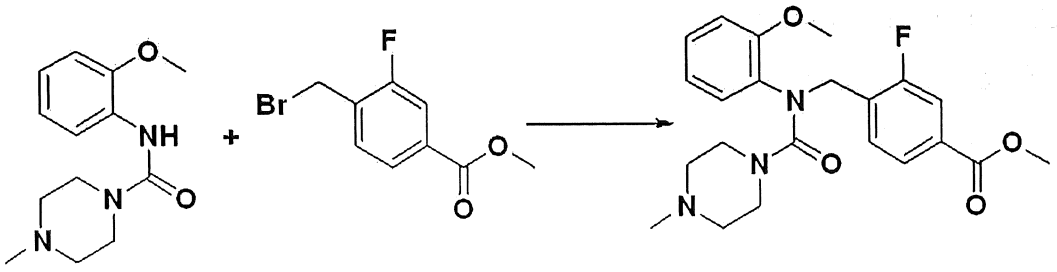
Ví dụ 141. Hợp chất 21472: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-isoxyanato-2-methoxybenzen (1,000 g, 6,705 mmol) và 1-metylpiperazin (0,672 g, 6,705 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,500 g, 89,7%).

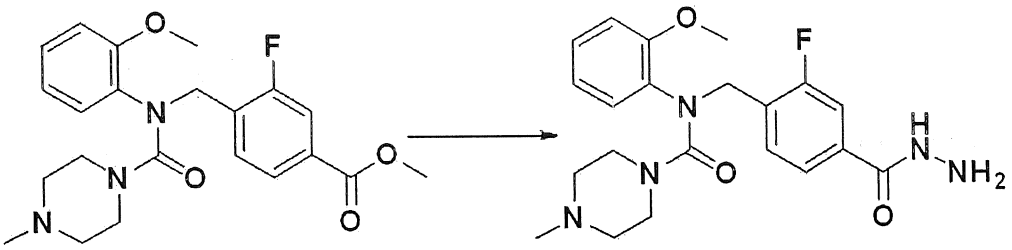
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,700 g, 2,808 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,168 g, 4,212 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,832 g, 3,369 mmol), và được khuấy bổ sung trong 10 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(2-

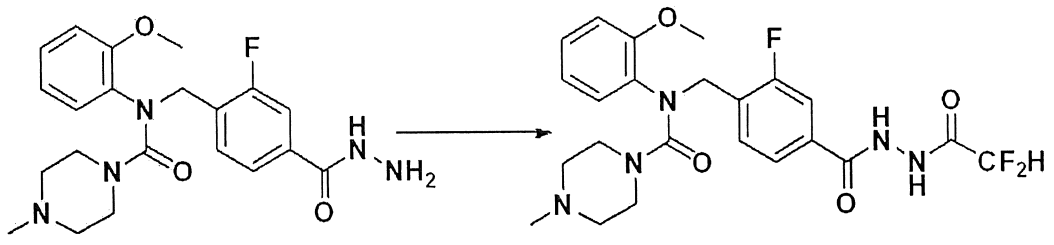
methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,450 g, 38,6%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,450 g, 1,083 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,023 ml, 21,662 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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 N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,424 g, 94,2%, dầu không màu).

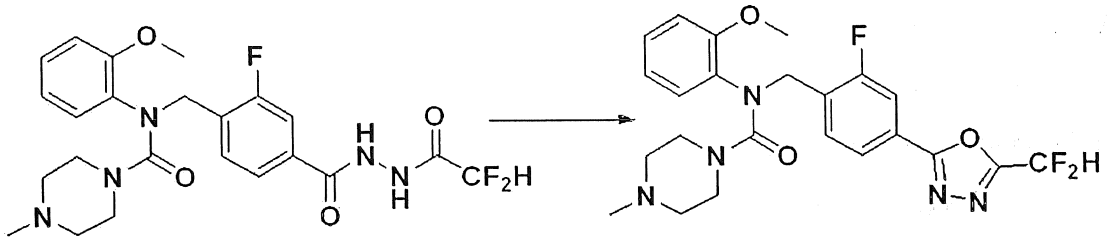
Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,424 g, 1,021 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,100 ml, 0,918 mmol) và trietylamin (0,212 ml, 1,531 mmol)

trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,362 g, 71,9%).

Bước 5: Hợp chất 21472

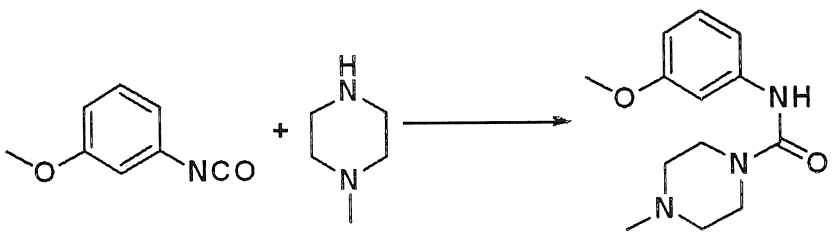


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,361 g, 0,732 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,261 g, 1,097 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,160 g, 47,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,04 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,70 - 6,64 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 2,25 - 2,23 (m, 7H); LRMS(ES) m/z 477,26(M^++1).

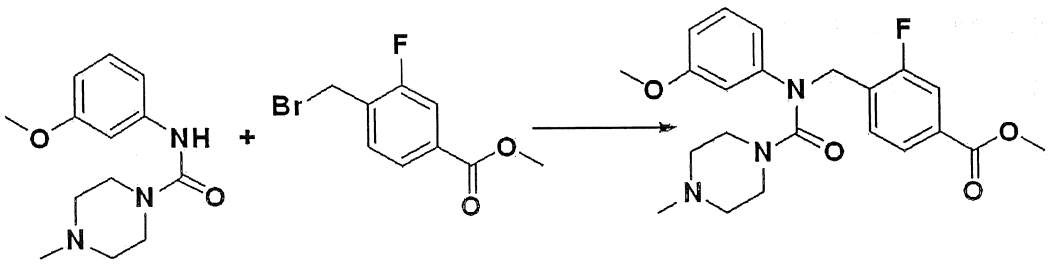
Ví dụ 142. Hợp chất 21473: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-isoxyanato-3-methoxybenzen (1,000 g, 6,705 mmol) và 1-metylpiperazin (0,672 g, 6,705 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,450 g, 86,7%).

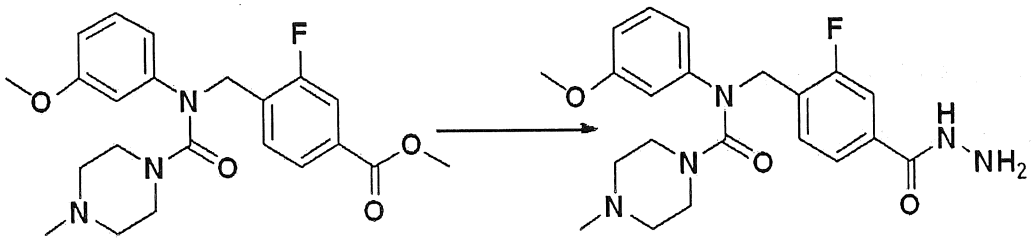
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,700 g, 2,808 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,168 g, 4,212 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,832 g, 3,369 mmol), và được khuấy bổ sung trong 10 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl

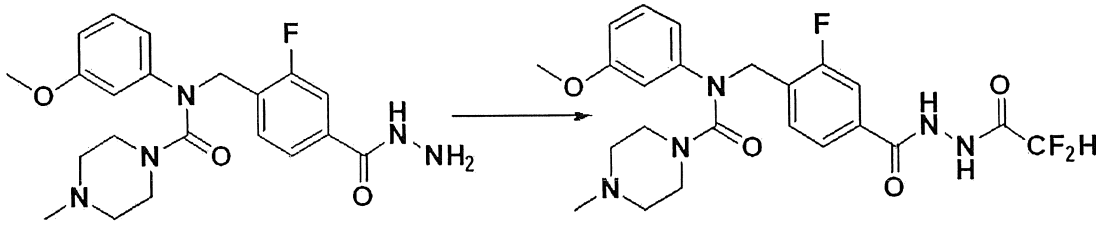
axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,460 g, 39,4%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,460 g, 1,107 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,046 ml, 22,144 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit, 0,456 g, 99,1%, dầu không màu).

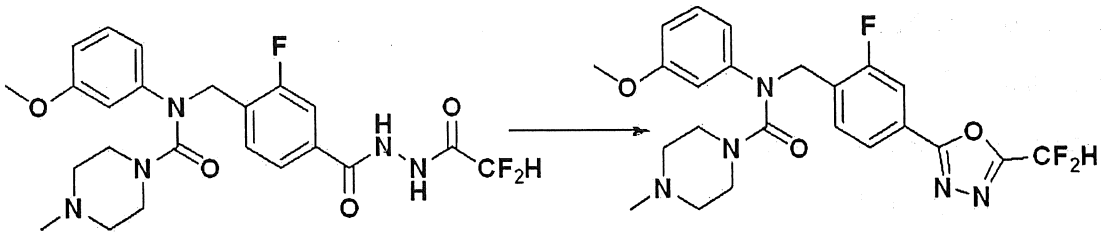
Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,456 g, 1,098 mmol) được sản xuất ở bước 3,

anhydrit difloaxetic (0,107 ml, 0,988 mmol) và trietylamin (0,185 ml, 1,646 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,361 g, 66,7%).

Bước 5: Hợp chất 21473

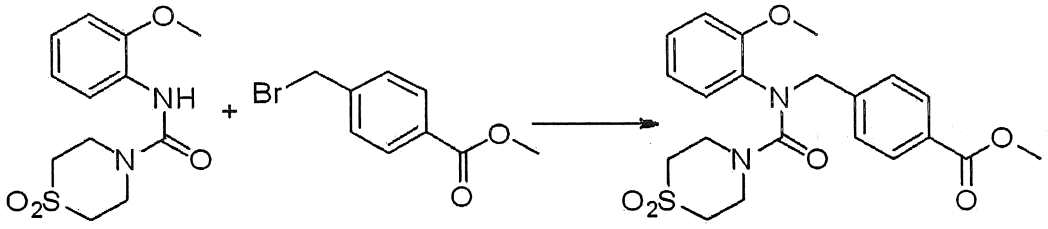


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,361 g, 0,732 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,261 g, 1,097 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 120°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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,150 g, 44,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,85 (m, 2H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,04 - 6,78 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,22 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,15 (t, 4H, J = 5,0 Hz)); LRMS (ES) m/z 477,13 (M^++1).

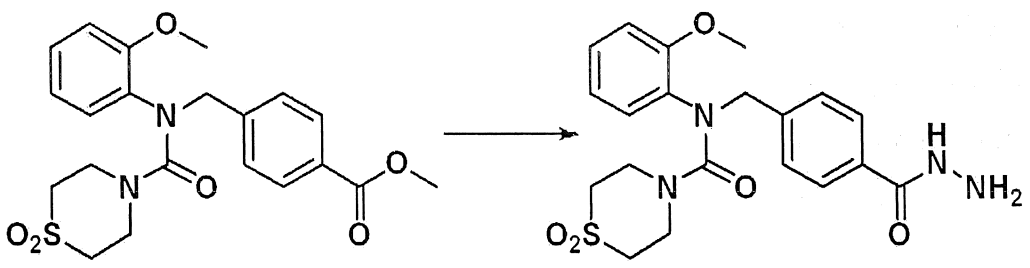
Ví dụ 143. Hợp chất 21474: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



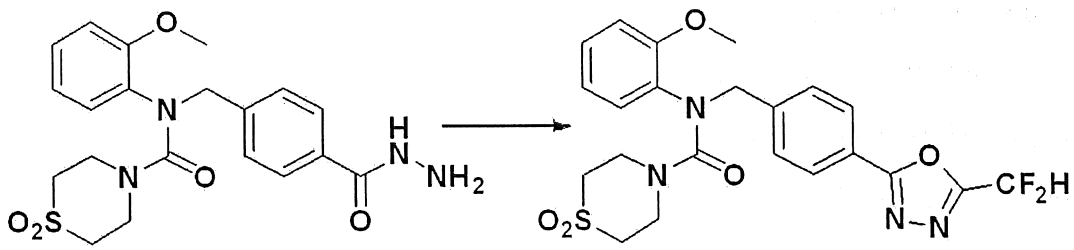
Dung dịch N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,759 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,084 g, 2,110 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,443 g, 1,934 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,278 g, 36,5%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,278 g, 0,642 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,606 ml, 12,842 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,161 g, 58,0%)

Bước 3: Hợp chất 21474

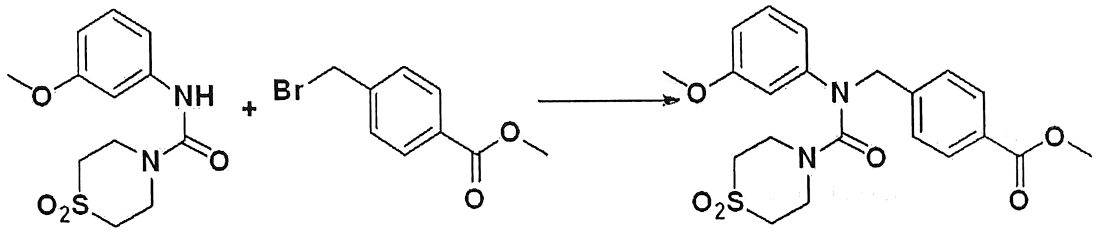


Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,161 g, 0,372 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,077 ml, 0,558 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,036 ml, 0,335 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (0,124 g, 67,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,05 - 6,75 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 2,64 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 493,2 (M^+ + 1).

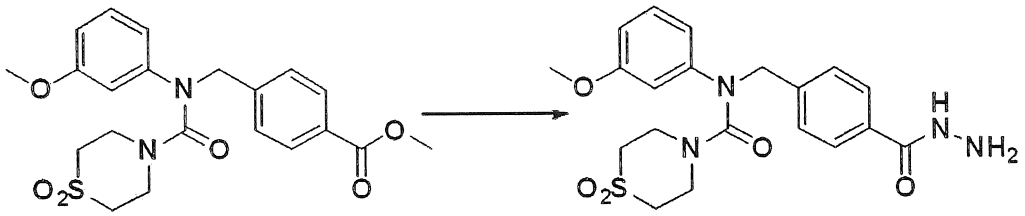
Ví dụ 144. Hợp chất 21475: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



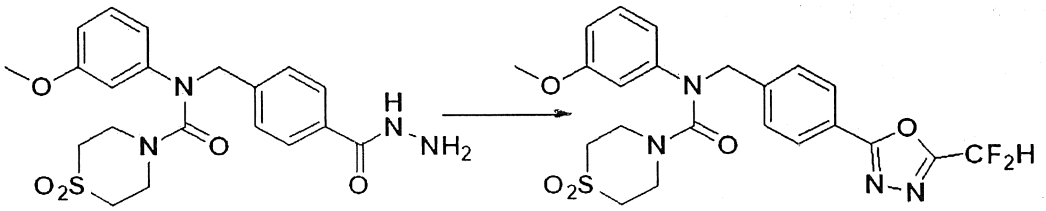
Dung dịch N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,759 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,084 g, 2,110 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,443 g, 1,934 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,238 g, 31,3%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,238 g, 0,551 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,521 ml, 11,025 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,135 g, 56,6%).

Bước 3: Hợp chất 21475



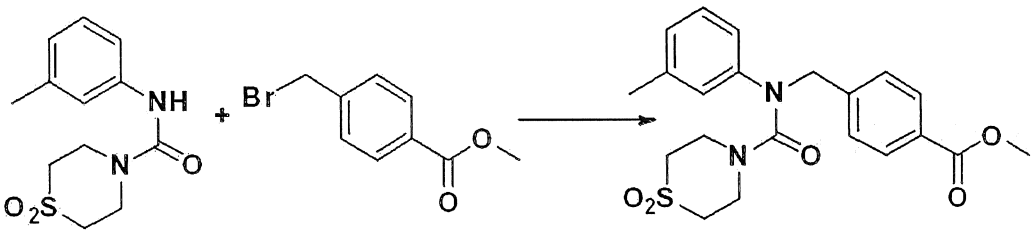
Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,135 g, 0,312 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,065 ml, 0,468 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,031 ml, 0,281 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột

12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,119 g, 77,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,43 (d, 2H, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,05 - 6,76 (m, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 2,86 - 2,78 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 493,2 (M^+ + 1).

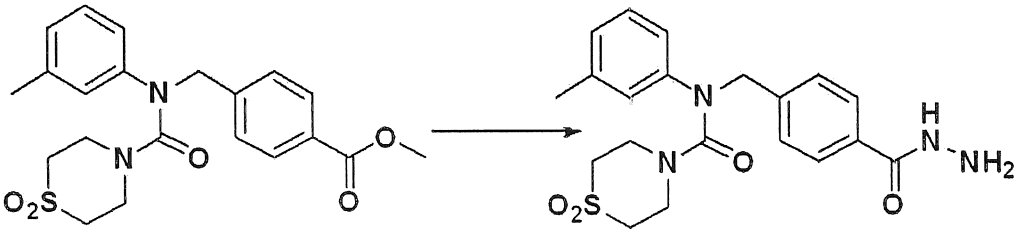
Ví dụ 145. Hợp chất 21476: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



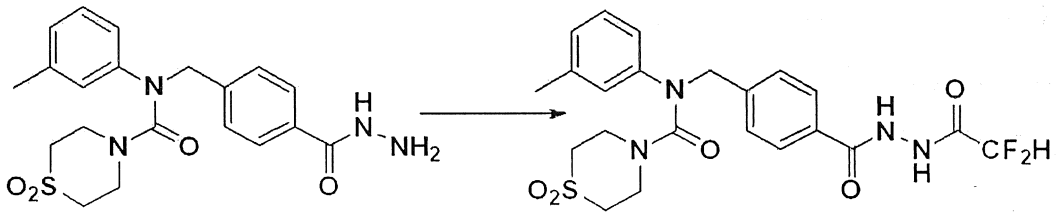
Dung dịch N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,863 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,089 g, 2,236 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,470 g, 2,050 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,427 g, 55,0%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,427 g, 1,025 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,968 ml, 20,505 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,419 g, 98,1%).

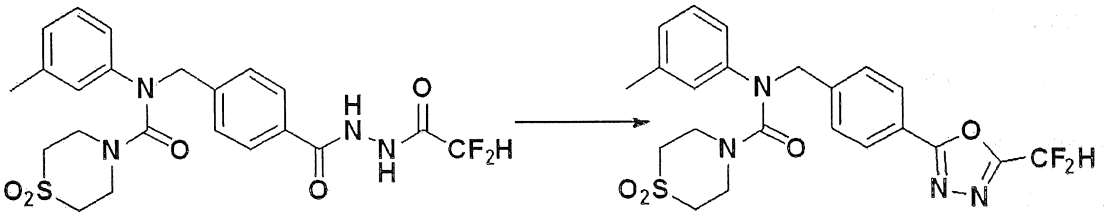
Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,419 g, 1,006 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,209 ml, 1,509 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,098 ml, 0,905 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và

lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,415 g, 83,4%).

Bước 4: Hợp chất 21476

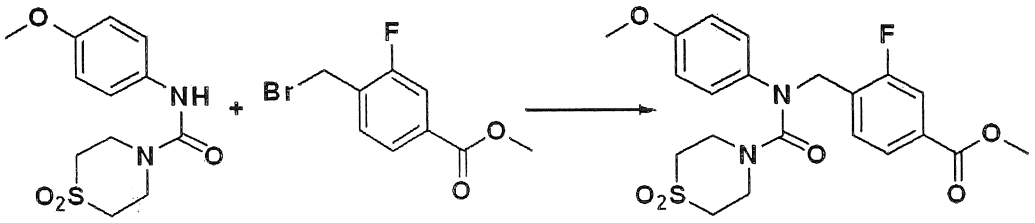


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,415 g, 0,839 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,300 g, 1,259 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,300 g, 75,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,06 - 6,74 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 2,32 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 477,1 (M^+ + 1).

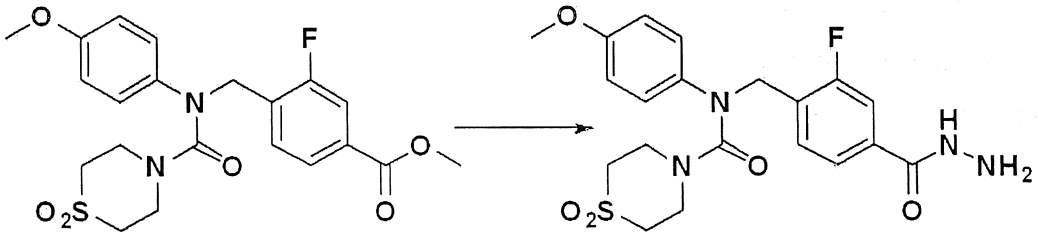
Ví dụ 146. Hợp chất 21477: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,517 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,169 g, 4,220 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,956 g, 3,869 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (1,130 g, 71,3%).

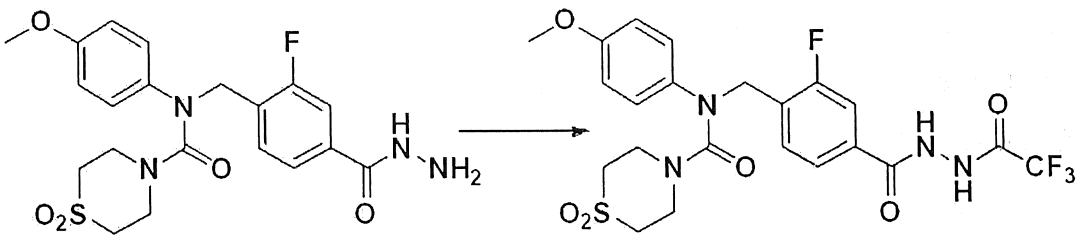
Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,130 g, 2,508 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (2,369 ml, 50,169 mmol) trong etanol

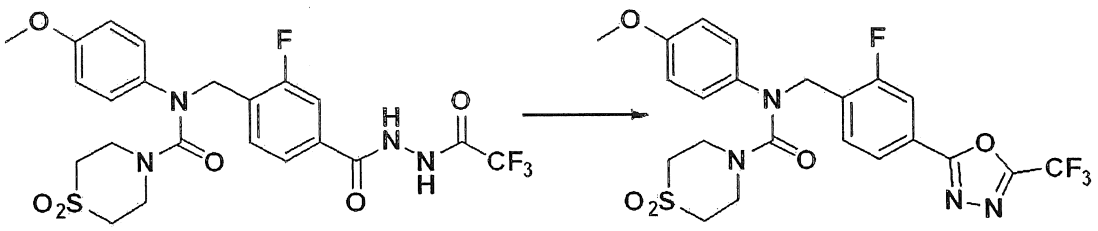
(10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,928 g, 82,1%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,414 g, 0,919 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,191 ml, 1,378 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,115 ml, 0,827 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,502 g, 100,0%).

Bước 4: Hợp chất 21477

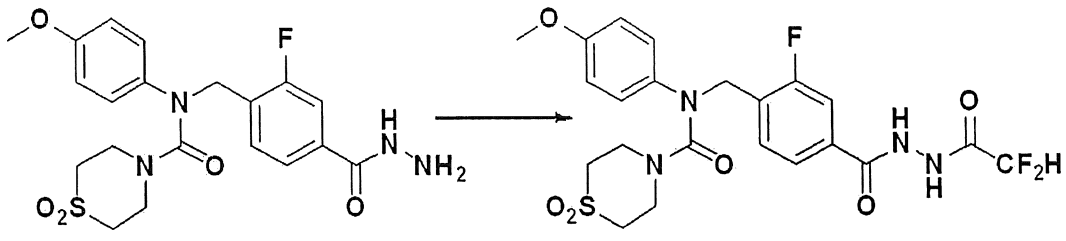


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,543 g, 0,994 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,355 g, 1,490 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,355 g, 67,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 - 3,68 (m, 4H), 2,80 - 2,73 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 529,1 ($M^+ + 1$).

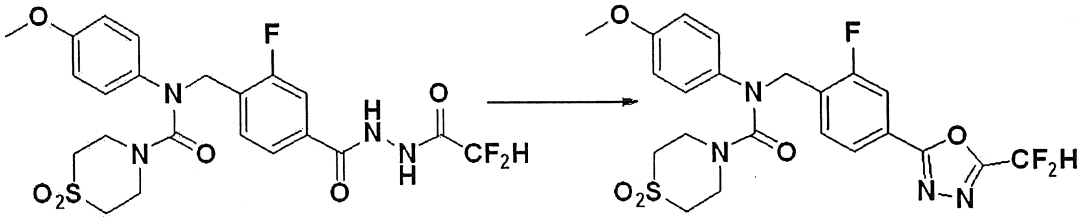
Ví dụ 147. Hợp chất 21478: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,414 g, 0,919 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 146 và trietylamin (0,191 ml, 1,378 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,090 ml, 0,827 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,475 g, 97,8%).

Bước 2: Hợp chất 21478



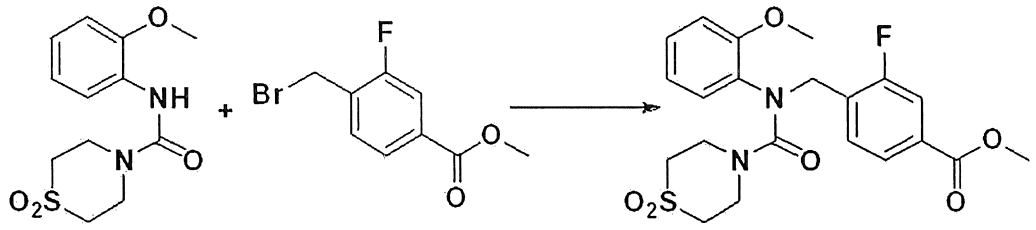
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,475 g, 0,899 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,321 g, 1,348 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-

methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,321 g, 70,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,06 - 6,75 (m, 5H), 4,86 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 - 3,67 (m, 4H), 2,77 - 2,74 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 511 (M^+ + 1).

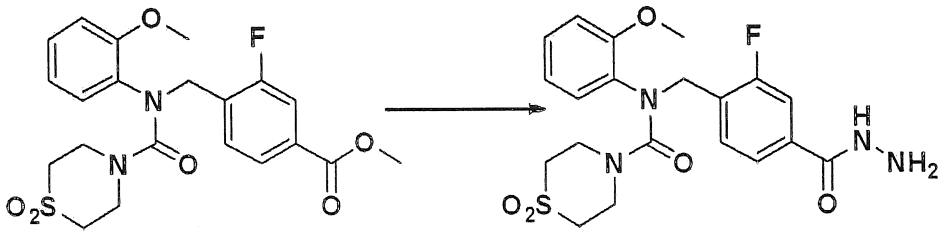
Ví dụ 148. Hợp chất 21479: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



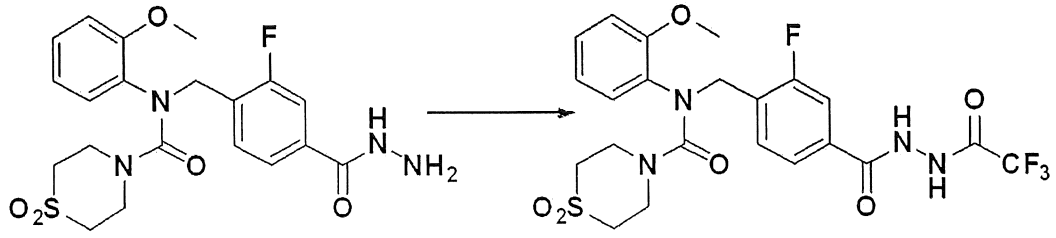
Dung dịch N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,517 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,169 g, 4,220 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,956 g, 3,869 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,582 g, 99,9%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,580 g, 3,507 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (3,313 ml, 70,147 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,580 g, 100,0%).

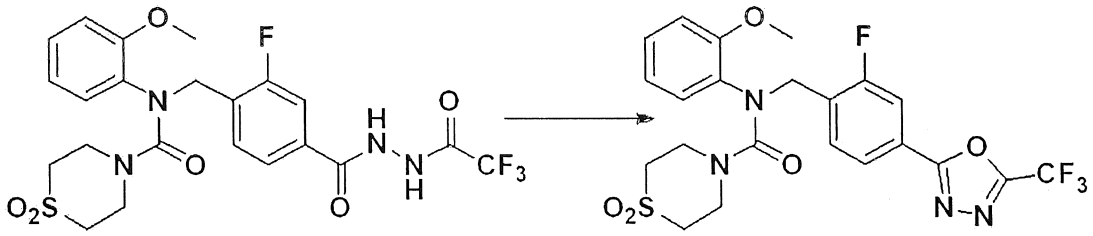
Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,231 ml, 1,665 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,139 ml, 0,999 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha

được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,268 g, 44,2%).

Bước 4: Hợp chất 21479

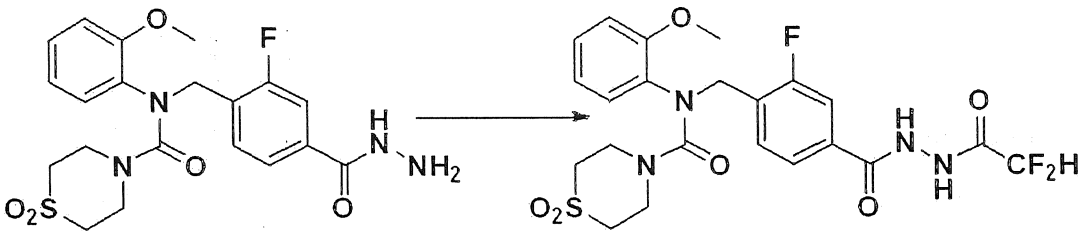


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,268 g, 0,490 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,175 g, 0,736 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,175 g, 67,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H, J =9,8, 1,6 Hz), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 - 3,64 (m, 4H), 2,68 - 2,61 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 529 (M^+ + 1).

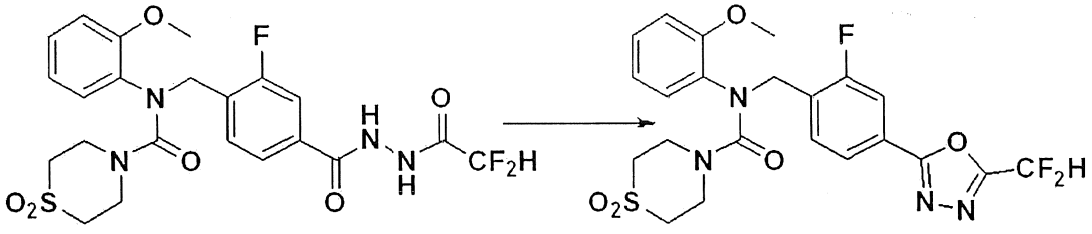
Ví dụ 149. Hợp chất 21480: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 148 và trietylamin (0,231 ml, 1,665 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,109 ml, 0,999 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,304 g, 51,8%).

Bước 2: Hợp chất 21480



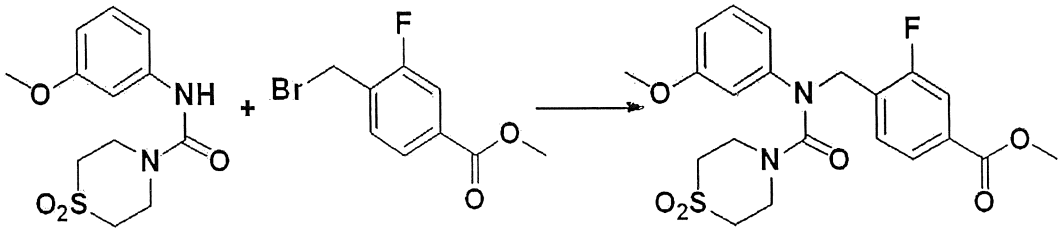
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,304 g, 0,575 mmol)

được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,206 g, 0,863 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,206 g, 70,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 7,04 - 6,75 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 - 3,64 (m, 4H), 2,68 - 2,61 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 511,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 150. Hợp chất 21481: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

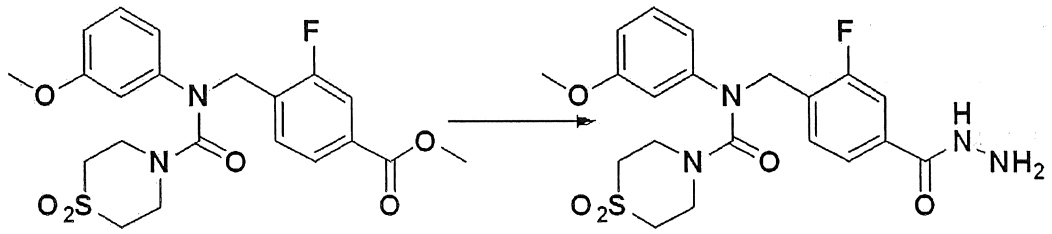
Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,517 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,169 g, 4,220 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat

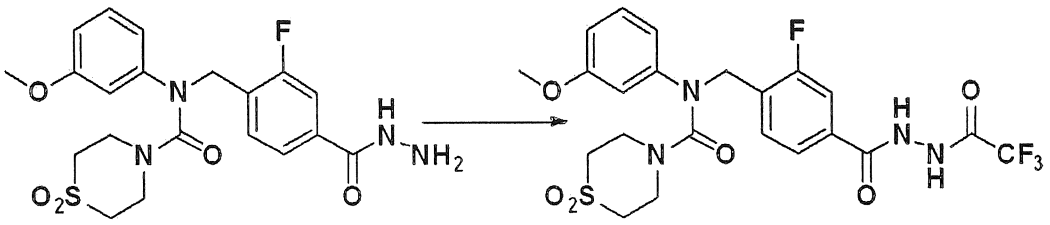
(0,956 g, 3,869 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,110 g, 70,1%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



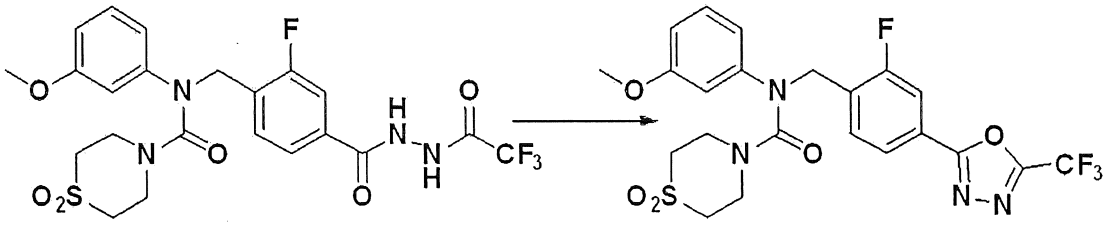
Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (1,110 g, 2,464 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (2,327 ml, 49,281 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,897 g, 80,8%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,448 g, 0,994 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,207 ml, 1,492 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,124 ml, 0,895 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,416 g, 76,5%).

Bước 4: Hợp chất 21481



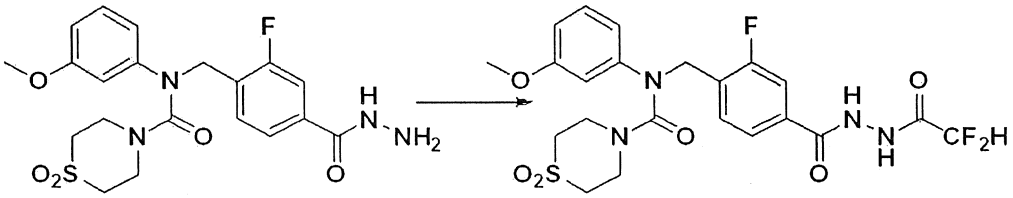
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,416 g, 0,761 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,272 g, 1,142 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm

được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,272 g, 67,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 - 3,41 (m, 4H), 2,80 - 2,79 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 529 (M^+ + 1).

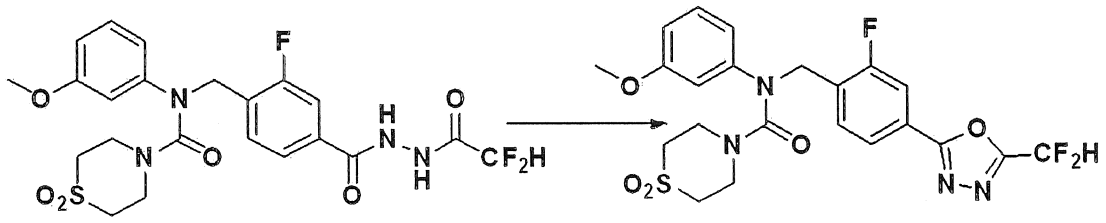
Ví dụ 151. Hợp chất 21482: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,448 g, 0,994 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 150 và trietylamin (0,207 ml, 1,492 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,097 ml, 0,895 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,525 g, 99,9%).

Bước 2: Hợp chất 21482

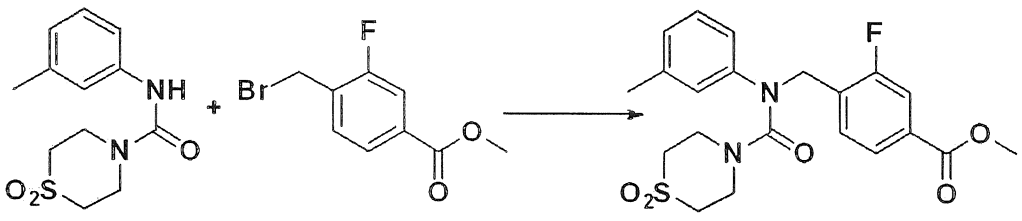


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,544 g, 1,029 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,368 g, 1,544 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,368 g, 70,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,30 - 6,77 (m, 1H), 6,75 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,66 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,74 - 3,72 (m, 4H), 2,84 - 2,77 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 511,1 (M^+ + 1).

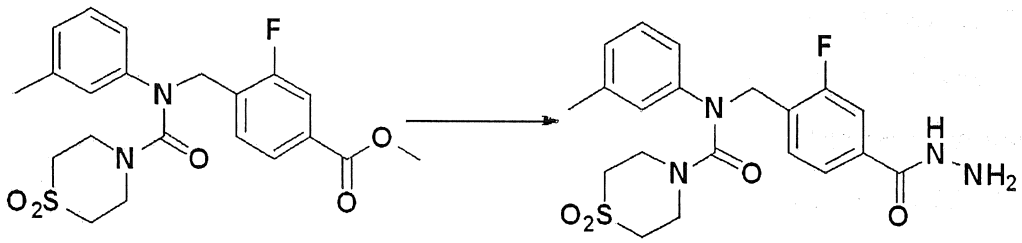
Ví dụ 152. Hợp chất 21483: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,727 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,179 g, 4,472 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,013 g, 4,099 mmol), và được khuấy bổ sung trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,690 g, 42,6%).

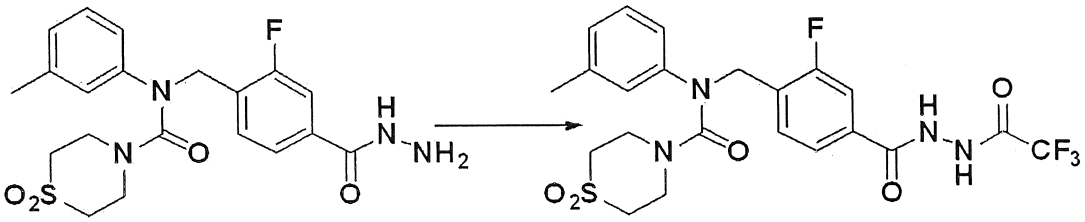
Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,690 g, 1,588 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,500 ml, 31,762 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 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, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan),

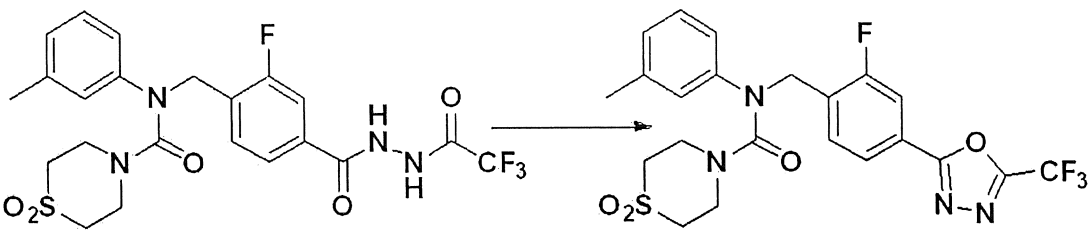
được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,519 g, 75,2%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,259 g, 0,596 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,124 ml, 0,894 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,075 ml, 0,536 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,172 g, 54,4%).

Bước 4: Hợp chất 21483

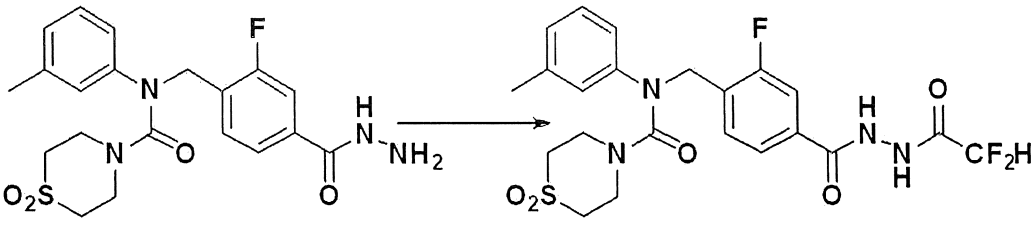


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,172 g, 0,324 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,116 g, 0,486 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,116 g, 69,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 4H), 2,80 - 2,74 (m, 4H), 2,33 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 513 (M^+ + 1).

Ví dụ 153. Hợp chất 21484: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

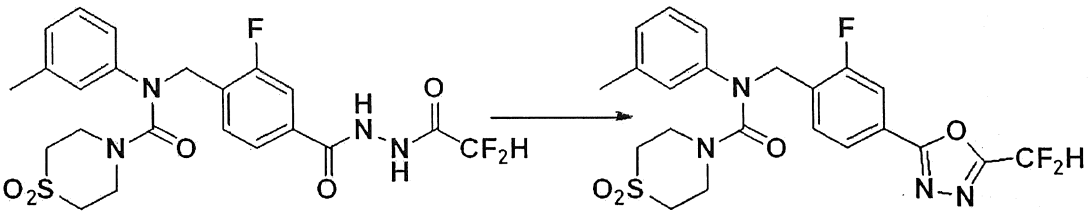
Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,259 g, 0,596 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 152 và trietylamin (0,124 ml, 0,894 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở

0°C với anhydrit difloaxetic (0,058 ml, 0,536 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,215 g, 70,4%).

Bước 2: Hợp chất 21484



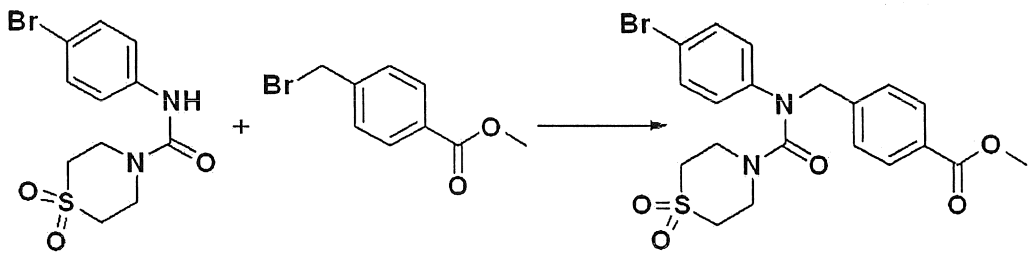
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,215 g, 0,420 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,150 g, 0,629 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,150 g, 72,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,07 - 6,77 (m, 4H),

4,90 (s, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 4H), 2,81 - 2,73 (m, 4H), 2,33 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 495,1 ($M^+ + 1$).

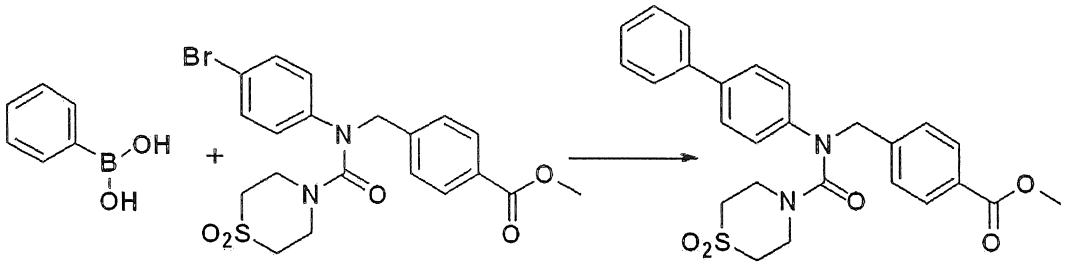
Ví dụ 154. Hợp chất 21485: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



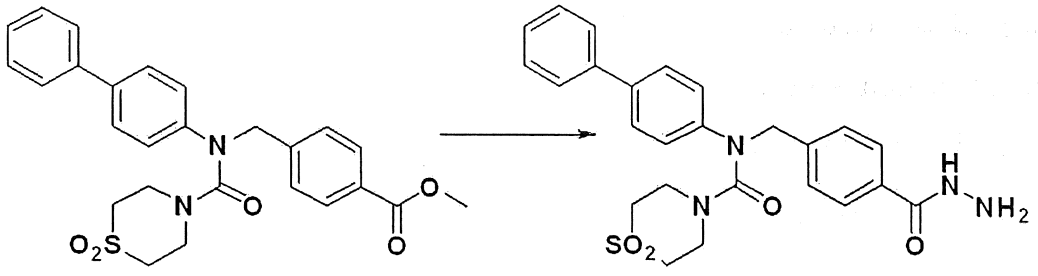
Dung dịch N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (2,098 g, 6,297 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,252 g, 6,297 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)benzoat (1,442 g, 6,297 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng etyl axetat (1 ml) và hexan (10 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,847 g, 93,9%).

Bước 2: Metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,623 mmol) được sản xuất ở bước 1, axit phenyl boronic (0,091 g, 0,748 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl2, 0,020 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,605 g, 1,870 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,283 g, 94,9%).

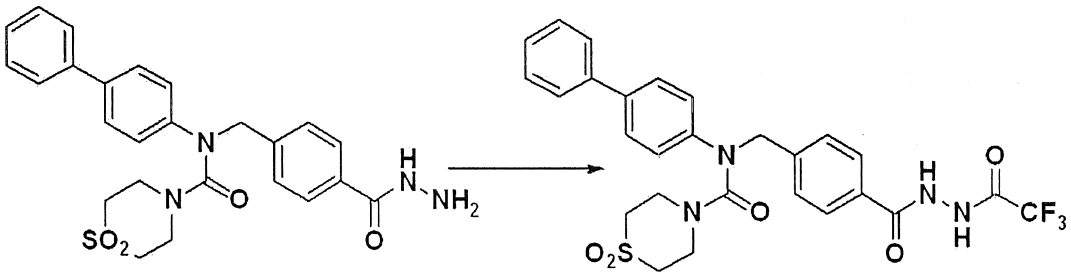
Bước 3: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,283 g, 0,591 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,559 ml, 11,827 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong

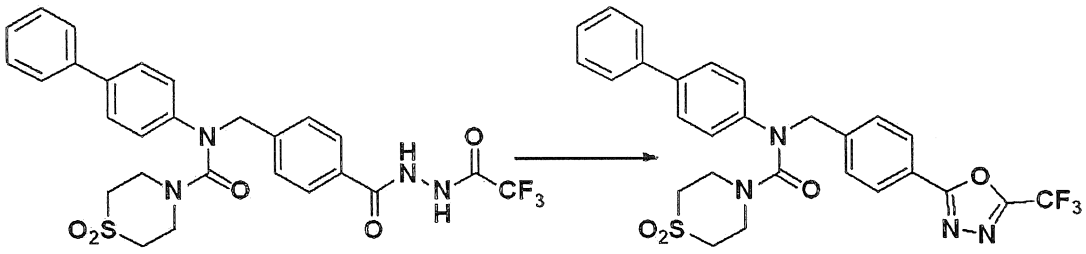
etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng (0,238 g, 84,1%).

Bước 4: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,119 g, 0,250 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,069 ml, 0,500 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,039 ml, 0,225 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,120 g, 83,5%, dầu màu nâu).

Bước 5: Hợp chất 21485

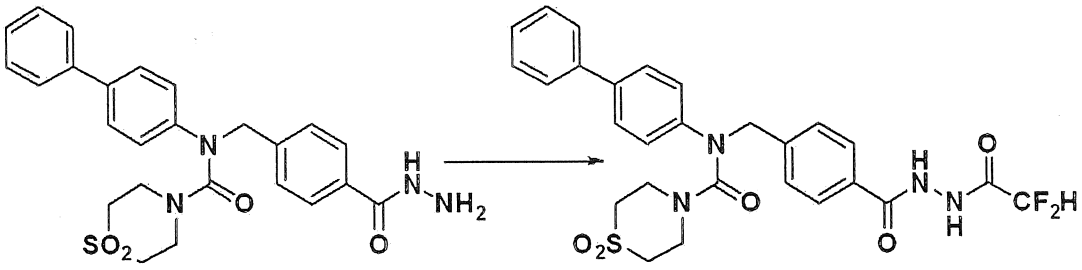


N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,120 g, 0,209 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,075 g, 0,313 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,096 g, 82,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,65 - 7,28 (m, 9H), 7,14 (dd, 2H, J = 8,9, 2,4 Hz), 3,75 (m, 4H), 2,85 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 557,27 (M^+ + H).

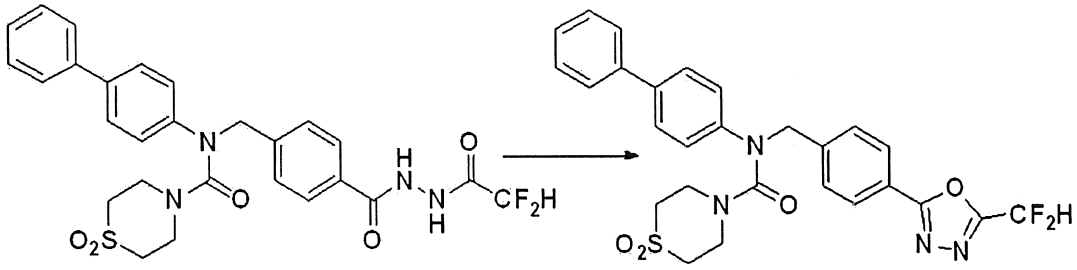
Ví dụ 155. Hợp chất 21486: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,119 g, 0,250 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 154 và trietylamin (0,069 ml, 0,500 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,028 ml, 0,225 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,120 g, 86,2%, dầu màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21486



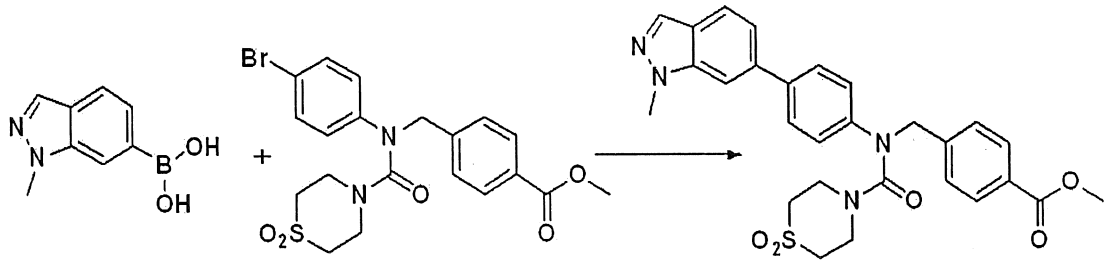
N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,120 g, 0,216 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,077 g, 0,323 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được

cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,091 g, 78,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 7,98 (m, 2H), 7,64 - 7,33 (m, 7H), 7,15 (t, 6H, J = 12,0 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 2,87 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 539,23 (M^+ + H).

Ví dụ 156. Hợp chất 21487: N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

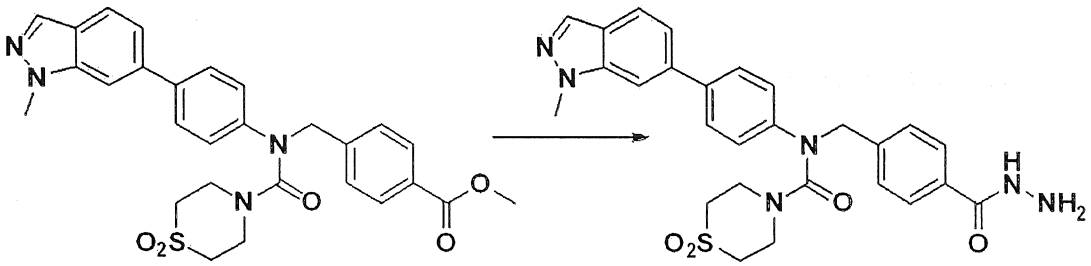
Bước 1: Metyl 4-((N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,623 mmol), (1-metyl-1H-indazol-6-yl)axit boronic (0,132 g, 0,748 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,020 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,605 g, 1,870 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

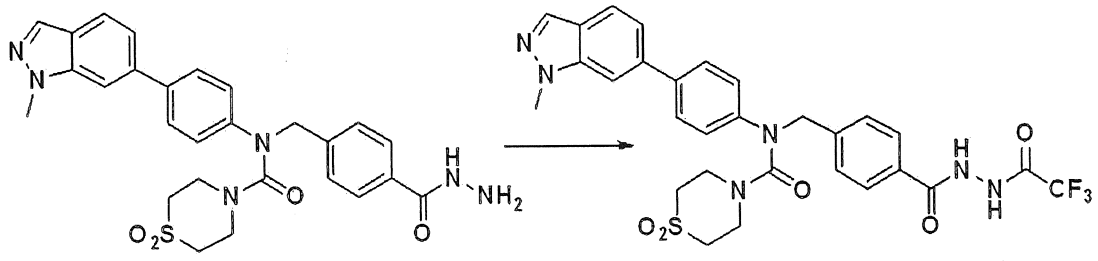
metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,139 g, 41,9%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



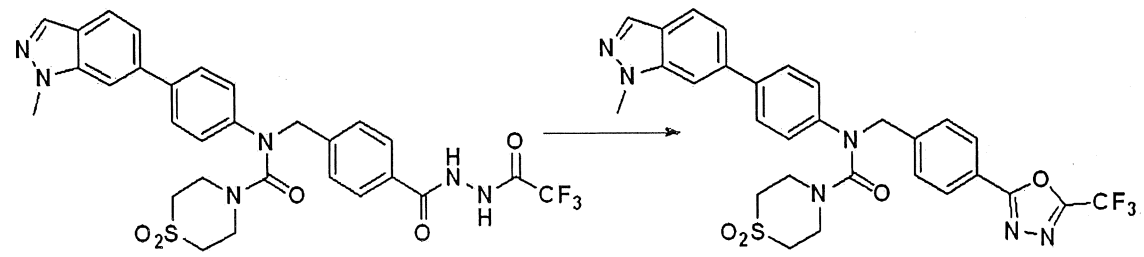
Metyl 4-((N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,139 g, 0,261 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,246 ml, 5,219 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,117 g, 84,2%).

Bước 3: N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,059 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,030 ml, 0,220 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,017 ml, 0,099 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,060 g, 86,9%, dầu màu nâu).

Bước 4: Hợp chất 21487



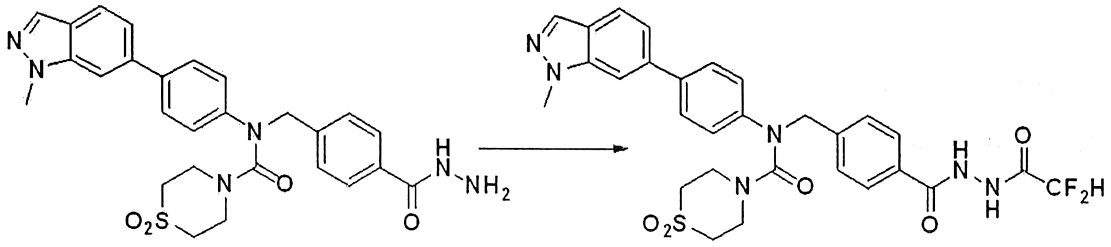
N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,060 g, 0,095 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,034 g, 0,143 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được

cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,031 g, 53,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,00 (m, 3H), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,80 (s, 4H), 2,90 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 611,2 (M^+ + H).

Ví dụ 157. Hợp chất 21488: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

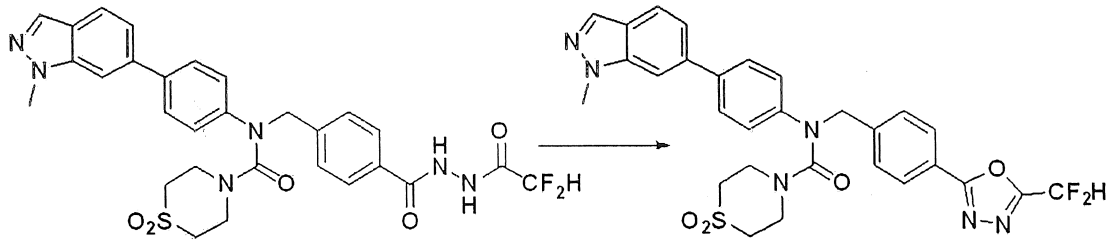
Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,059 g, 0,110 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 156 và trietylamin (0,030 ml, 0,220 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,012 ml, 0,099 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-

cacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,060 g, 89,5%, dầu màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21488

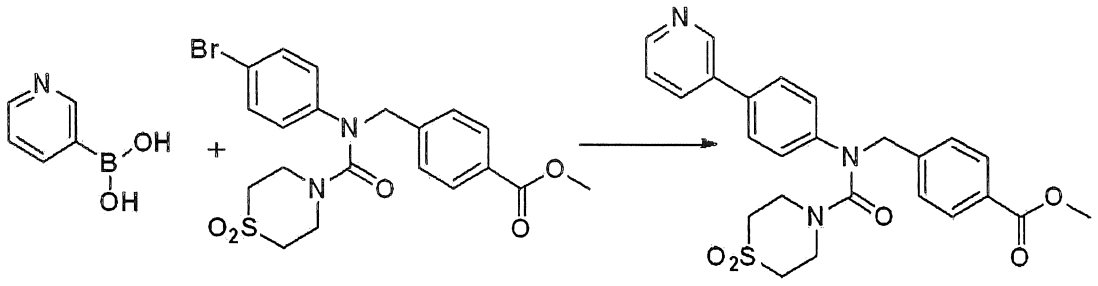


N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,060 g, 0,095 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,034 g, 0,143 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,021 g, 36,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,00 (m, 3H), 7,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,71 - 7,32 (m, 6H), 7,28 (d, 2H, J = 0,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,15 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 2,91 (d, 4H, J = 7,4 Hz); LRMS (ESI) m/z 593,36 (M^+ + H).

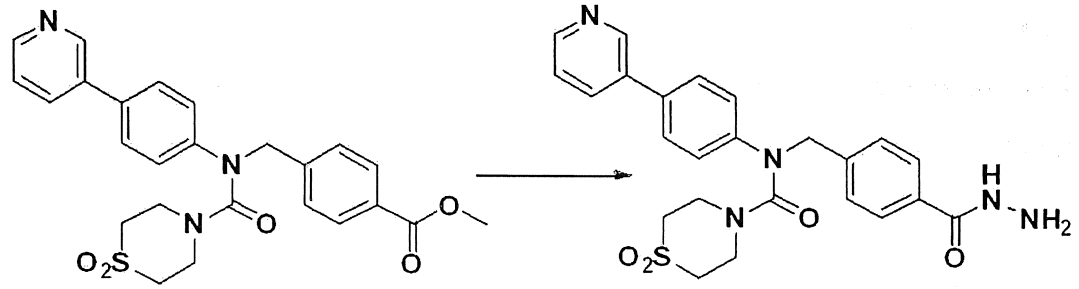
Ví dụ 158. Hợp chất 21489: N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



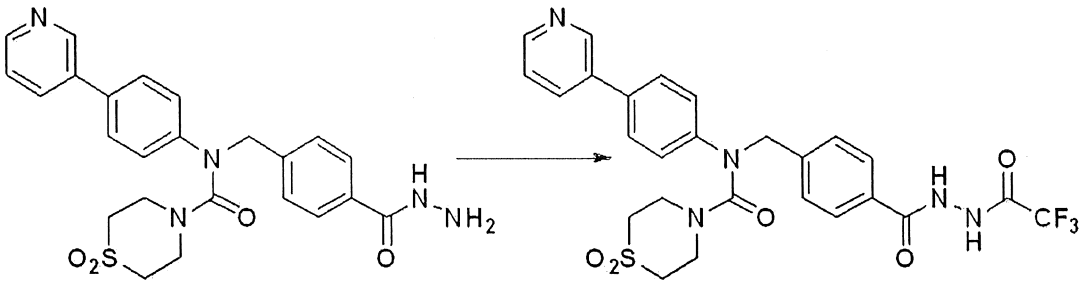
Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,623 mmol), pyridin-3-ylaxit boronic (0,092 g, 0,748 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl2, 0,020 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,605 g, 1,870 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,311 g, 104,1%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



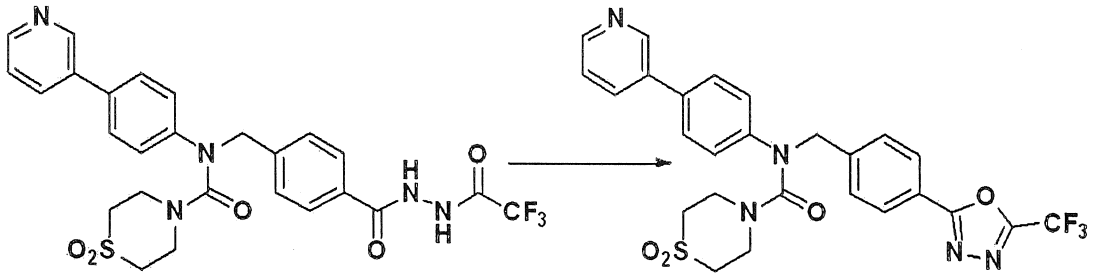
Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,311 g, 0,649 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,613 ml, 12,970 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,230 g, 73,8%).

Bước 3: N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,115 g, 0,239 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,066 ml, 0,479 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,037 ml, 0,215 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,120 g, 87,1%, dầu màu nâu).

Bước 4: Hợp chất 21489

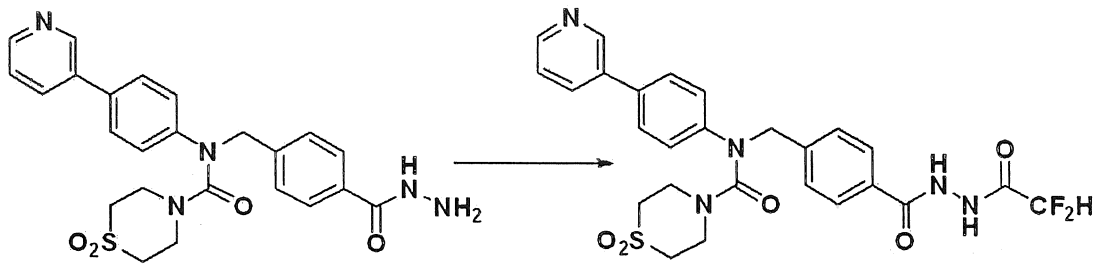


N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,120 g, 0,208 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,312 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,057 g, 49,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (m, 1H, J = 2,4 Hz), 8,64 (dd, 1H, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,10 - 7,93 (m, 2H), 7,86 (dt, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,9, 4,8 Hz), 7,24 - 7,06 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 2,90 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 558,03 (M^+ + H).

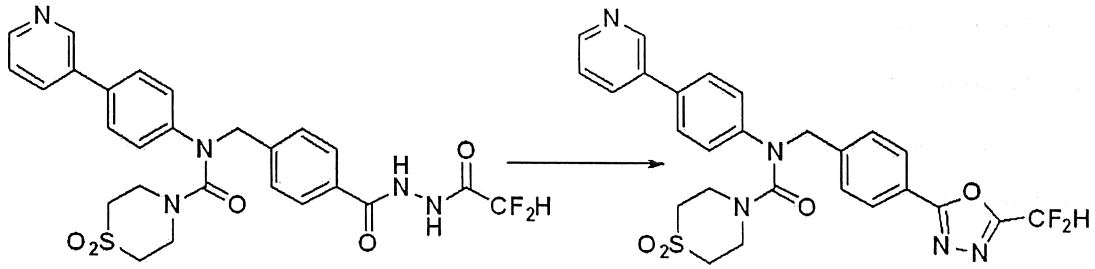
Ví dụ 159. Hợp chất 21490: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,115 g, 0,239 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 158 và trietylamin (0,066 ml, 0,479 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,027 ml, 0,215 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,120 g, 89,9%, dầu màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21490



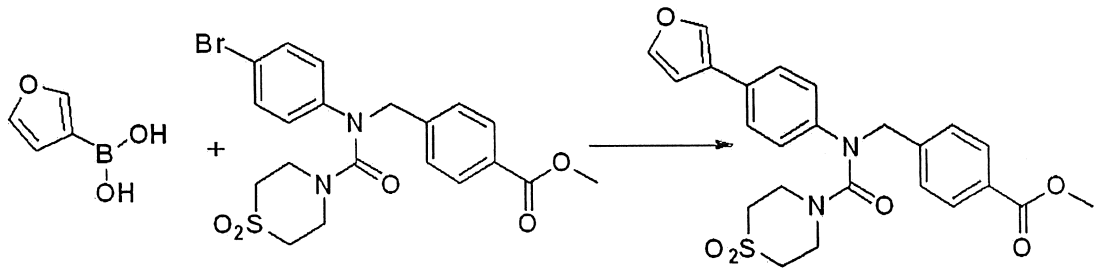
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,120 g, 0,208 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,312 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để

loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,052 g, 46,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,63 (dt, 1H, J = 4,8, 1,3 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,90 - 7,70 (m, 1H), 7,60 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 - 7,31 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,92 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,77 (s, 4H), 2,91 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 540,0 (M^+ + H).

Ví dụ 160. Hợp chất 21491: N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

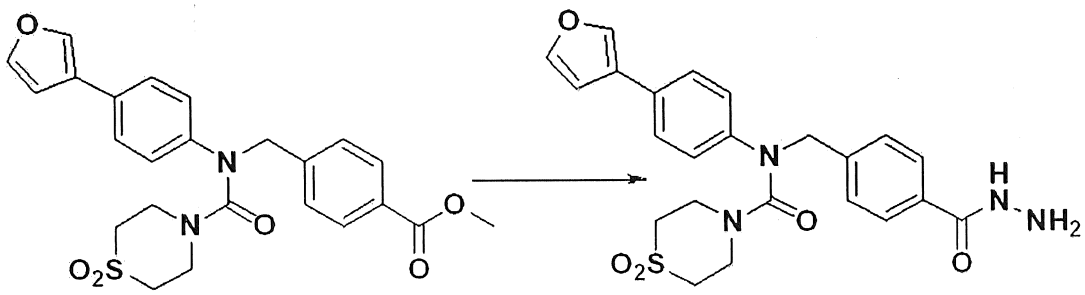
Bước 1: Metyl 4-((N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,623 mmol), furan-3-ylaxit boronic (0,084 g, 0,748 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl2, 0,020 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,605 g, 1,870 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được

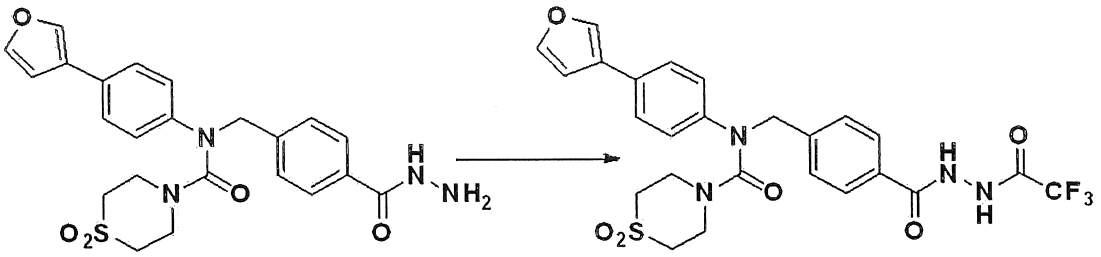
tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,330 g, 113,0%).

Bước 2: N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



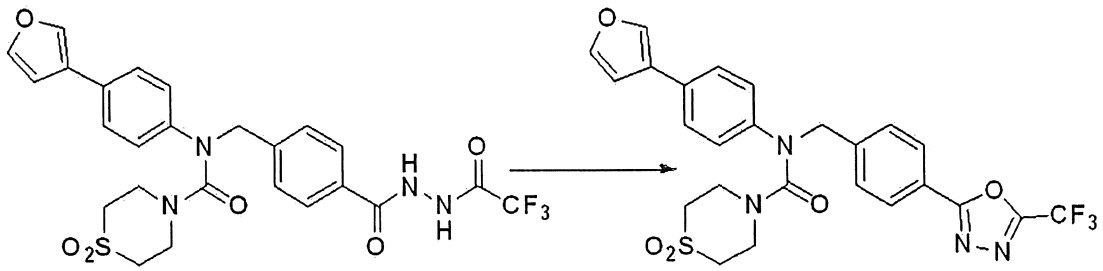
Metyl 4-((N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,330 g, 0,704 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,665 ml, 14,087 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,249 g, 75,4%).

Bước 3: N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,124 g, 0,265 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,073 ml, 0,531 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,041 ml, 0,239 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,131 g, 87,5%, dầu màu nâu).

Bước 4: Hợp chất 21491



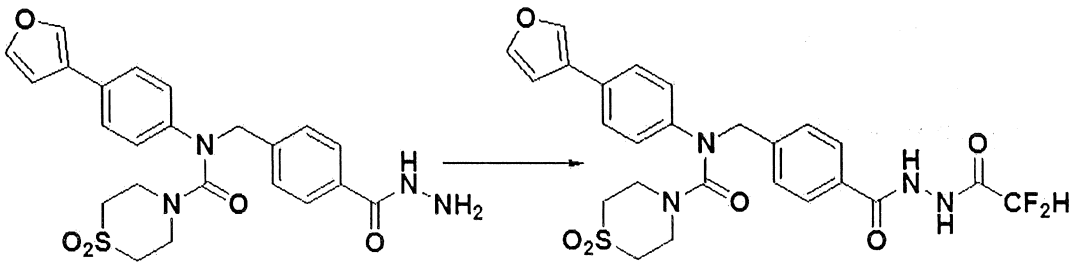
N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,131 g, 0,232 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,083 g, 0,348 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được

cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,108 g, 85,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,54 - 7,43 (m, 5H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,84 - 3,68 (m, 4H), 2,86 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 547,1 (M^+ + H).

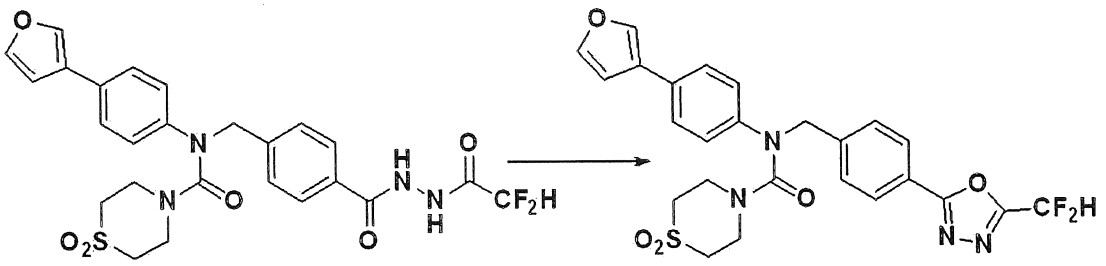
Ví dụ 161. Hợp chất 21492: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(furan-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(furan-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(furan-3-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,124 g, 0,265 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 160 và trietylamin (0,073 ml, 0,531 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,030 ml, 0,239 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,126 g, 86,9%, dầu màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21492

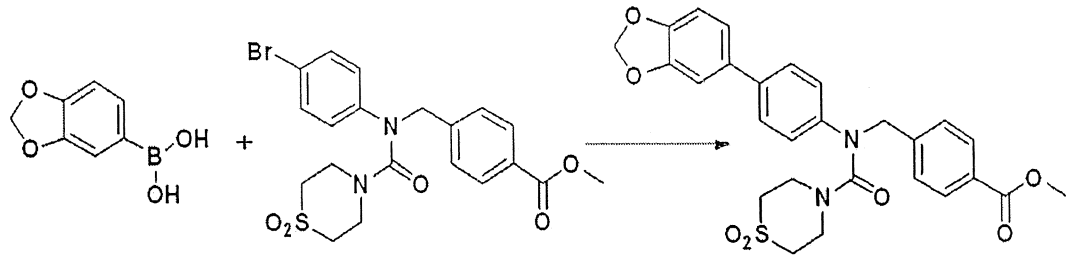


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(furan-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,126 g, 0,223 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,080 g, 0,335 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(furan-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu (0,095 g, 80,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (dd, 2H, J = 9,5, 3,1 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,54 - 7,35 (m, 5H), 7,13 - 6,54 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 2,85 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 529,2 (M^+ + H).

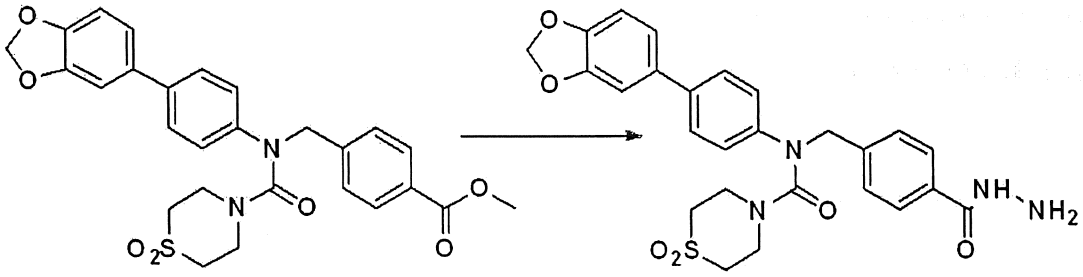
Ví dụ 162. Hợp chất 21493: N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,623 mmol), axit 3,4-metylendioxyphenyl boronic (0,124 g, 0,748 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,020 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,605 g, 1,870 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,277 g, 85,1%).

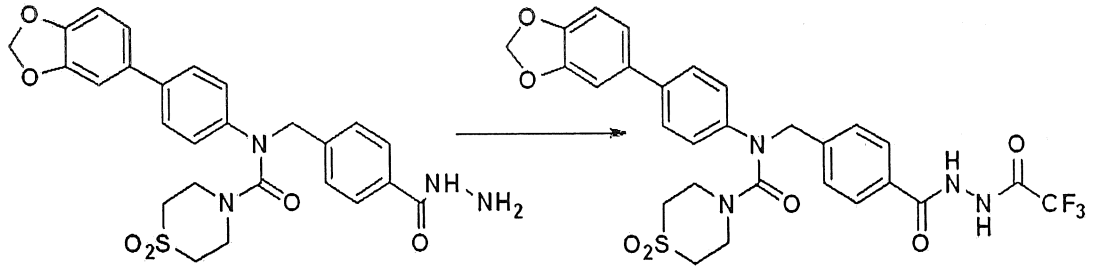
Bước 2: N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,277 g, 0,531 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,501 ml, 10,613 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong

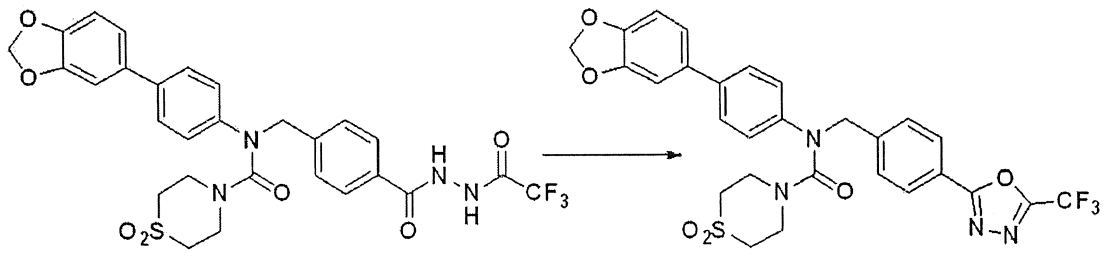
chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu trắng (0,253 g, 91,1%).

Bước 3: N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,126 g, 0,242 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,067 ml, 0,483 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,038 ml, 0,218 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,118 g, 78,9%, dầu màu nâu).

Bước 4: Hợp chất 21493

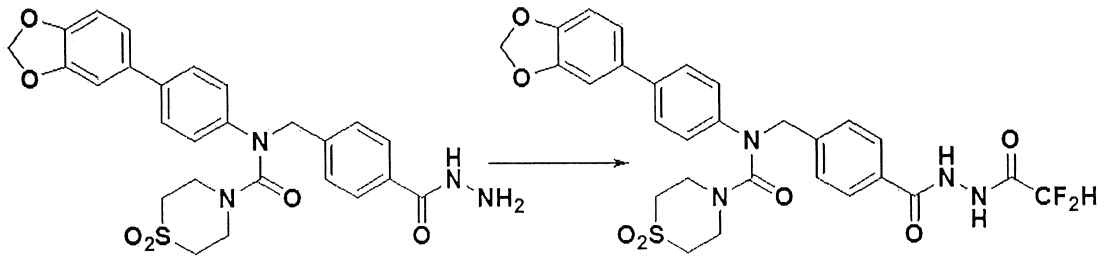


N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,118 g, 0,191 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,068 g, 0,286 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,117 g, 102,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, 2H, J = 9,4, 2,9 Hz), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 7,07 - 6,93 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,03 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,77 (s, 4H), 2,87 (m, 4H); LRMS (ESI) m/z 601,2 (M^+ + H)

Ví dụ 163. Hợp chất 21494: N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

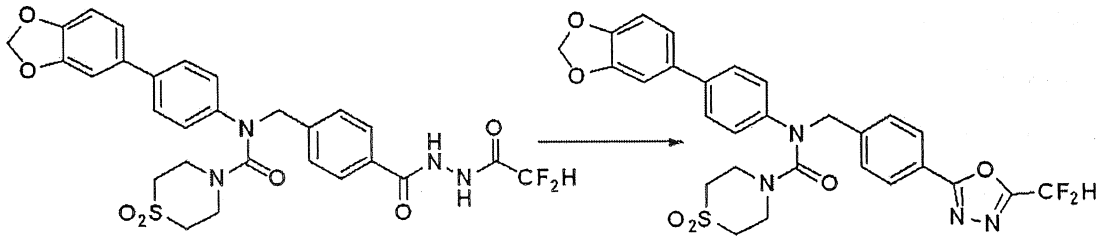
Bước 1: N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,126 g, 0,242 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 162 và trietylamin (0,067 ml, 0,483 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic

(0,027 ml, 0,218 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,121 g, 83,4%, dầu màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21494

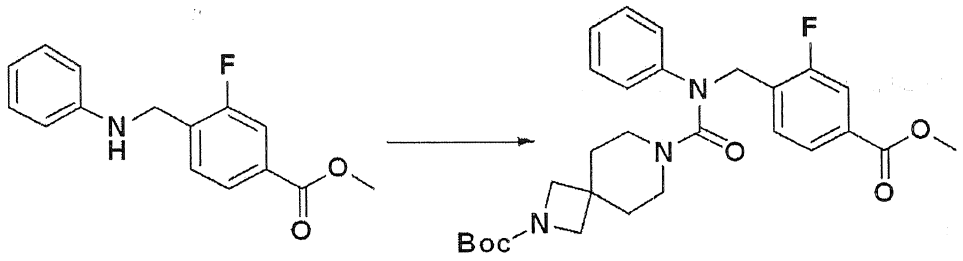


N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,121 g, 0,196 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,070 g, 0,293 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng (0,095 g, 83,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,50 (dd, 4H, *J* = 11,2, 8,1 Hz), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,04 (ddd, 2H, *J* = 5,3, 3,8, 1,9 Hz), 6,95 - 6,74 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,93 (d, 2H, *J* = 11,5 Hz), 3,76 (s, 4H), 2,87 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 583,3 (M^+ + H).

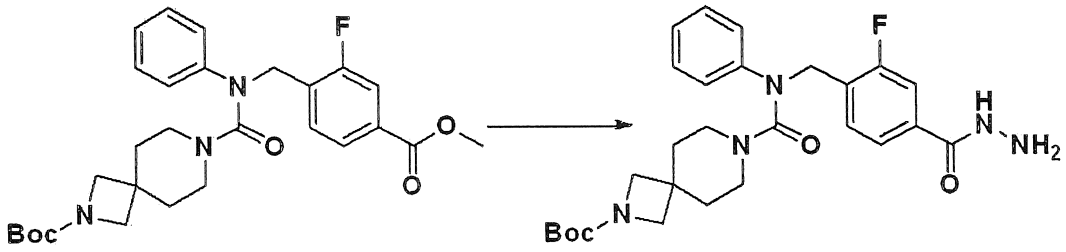
Ví dụ 164. Hợp chất 21495: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit

Bước 1: Tert-butyl 7-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



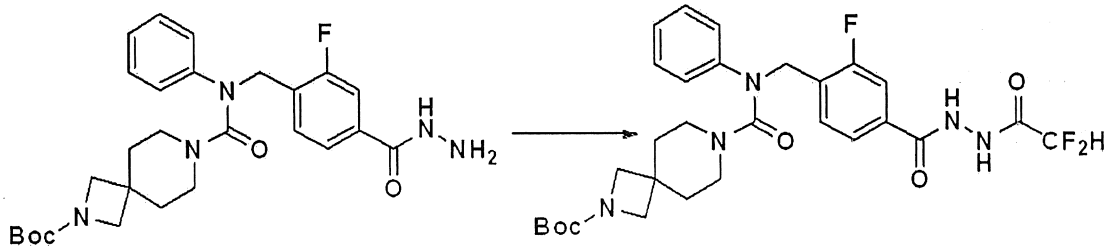
Dung dịch metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (1,000 g, 3,857 mmol), triphosgen (0,916 g, 3,085 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,368 ml, 19,284 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,047 g, 4,628 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 7-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,970 g, 99,8%).

Bước 2: Tert-butyl 7-((2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



Tert-butyl 7-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,980 g, 3,870 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (3,762 ml, 77,406 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,910 g, 96,5%, chất rắn màu trắng).

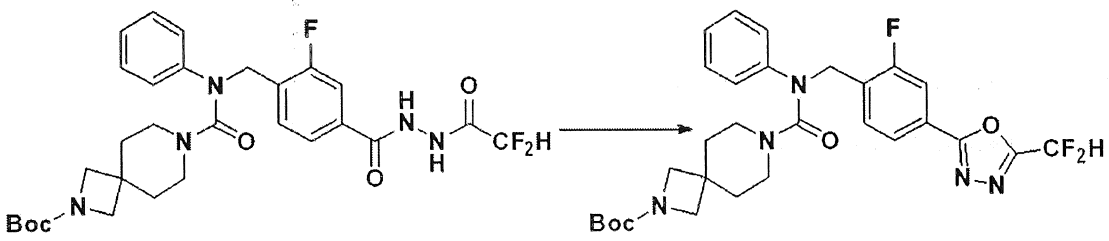
Bước 3: Tert-butyl 7-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 7-((2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,910 g, 3,733 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,776 ml, 5,600 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,418 ml, 3,360 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha

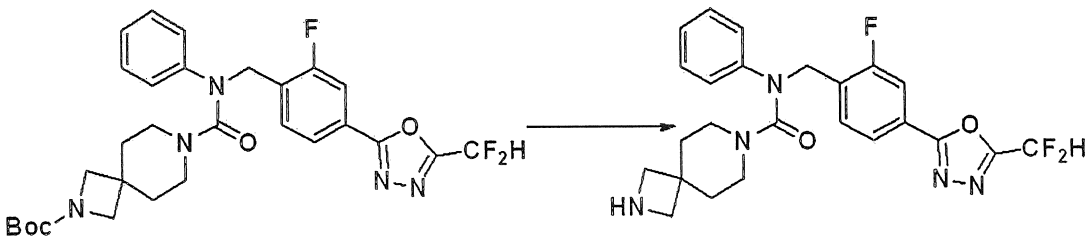
được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,250 g, 102,2%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Tert-butyl 7-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



Tert-butyl 7-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,910 g, 3,239 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 1,158 g, 4,859 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 7-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,330 g, 71,8%).

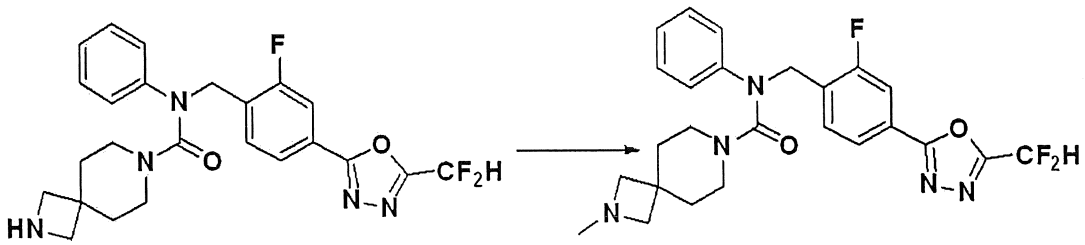
Bước 5: Hợp chất 21495



Dung dịch tert-butyl 7-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,330 g, 2,327 mmol) được sản xuất ở bước 4 và axit trifloaxetic (1,782 ml, 23,268 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,686 g, 62,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1H, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 10,0, 1,3 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,15 - 3,14 (m, 4H), 1,63 (t, 4H, J = 5,0 Hz); LRMS (ES) m/z 472,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 165. Hợp chất 21496: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-metyl-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit



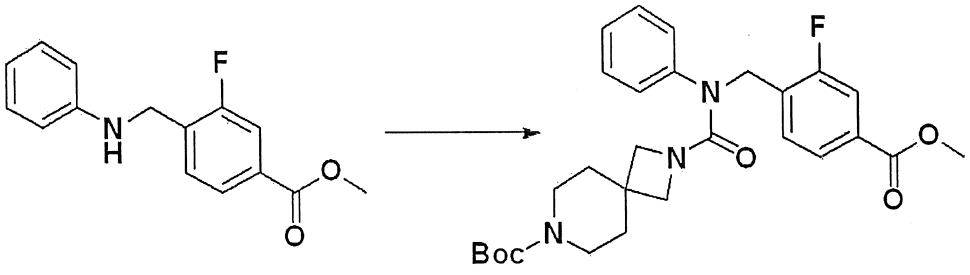
Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit (0,100 g, 0,212 mmol) được sản

xuất ở ví dụ 164 và formandehit (37,00% trong nước, 0,024 ml, 0,318 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,090 g, 0,424 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 5-75%), và phân đoạn chiết chứa sản phẩm được cho đi qua cột SPE (nhựa MP-HCO_3) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-metyl-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,005 g, 4,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,90 - 7,72 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,43 (s, 4H), 3,23 - 3,20 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,62 - 1,59 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 486,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 166. Hợp chất 21497: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit

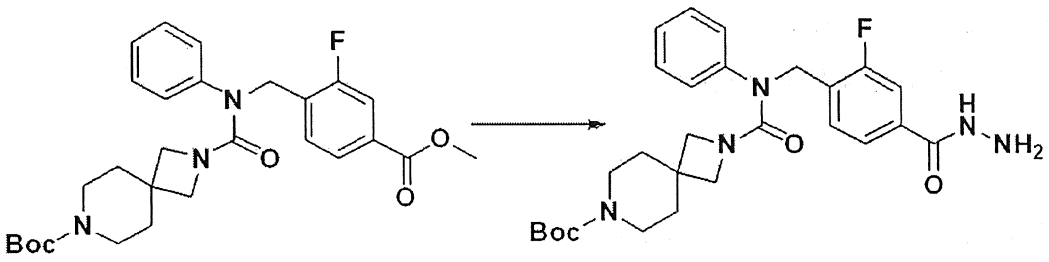
Bước 1: Tert-butyl 2-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat



Dung dịch metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (1,000 g, 3,857 mmol), triphosgen (0,916 g, 3,085 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,368 ml, 19,284 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat (1,047 g, 4,628 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung

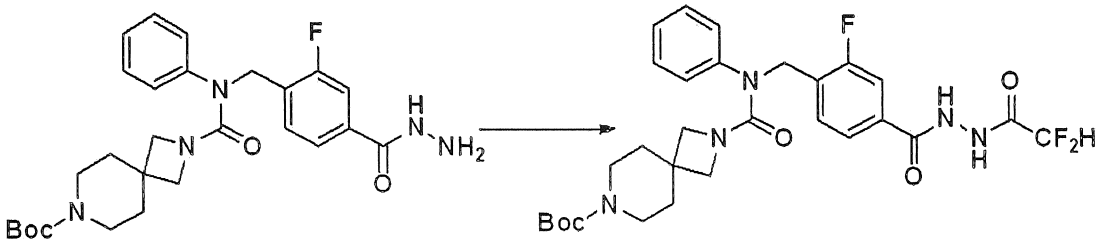
dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 2-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,890 g, 95,8%).

Bước 2: Tert-butyl 2-((2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat



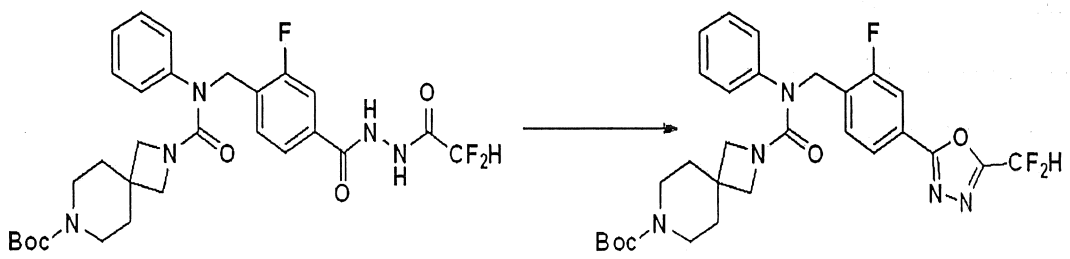
Tert-butyl 2-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat (1,890 g, 3,694 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (3,591 ml, 73,887 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,740 g, 92,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tert-butyl 2-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 2-((2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat (1,740 g, 3,401 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,707 ml, 5,102 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,381 ml, 3,061 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,160 g, 107,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

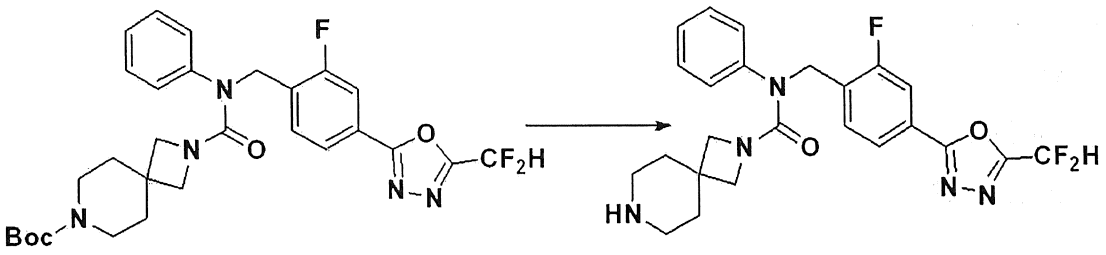
Bước 4: Tert-butyl 2-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat



Tert-butyl 2-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat (2,160 g, 3,663 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 1,309 g, 5,495 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ

sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl 2-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,200 g, 57,3%).

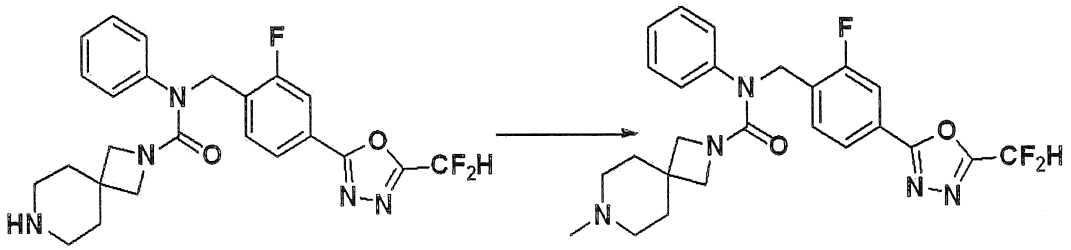
Bước 5: Hợp chất 21497



Dung dịch tert-butyl 2-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxylat (1,200 g, 2,099 mmol) được sản xuất ở bước 4 và axit trifloaxetic (1,607 ml, 20,994 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,264 g, 26,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,32 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,02 (s, 2H), 3,29 (s, 4H), 2,69 (s, 4H), 1,58 (t, 4H, J = 5,3 Hz).

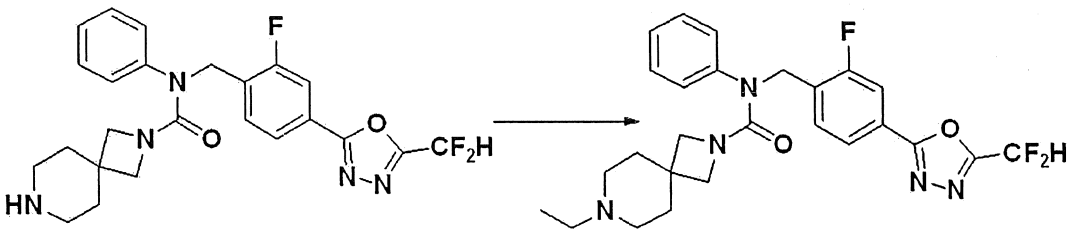
Ví dụ 167. Hợp chất 21498: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-7-metyl-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit (0,100 g, 0,212 mmol) được sản xuất ở ví dụ 166 và formandehit (37,00% trong nước, 0,024 ml, 0,318 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,090 g, 0,424 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 5-75%), và phân đoạn chiết chứa sản phẩm được cho đi qua cột SPE (nhựa MP-HCO_3) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-7-metyl-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,005 g, 4,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (dd, 1H, J = 20,0, 12,0 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,33 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,02 (s, 2H), 3,34 - 3,33 (m, 8H), 1,69 (s, 3H), 1,60 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 486,0 (M^+ + 1).

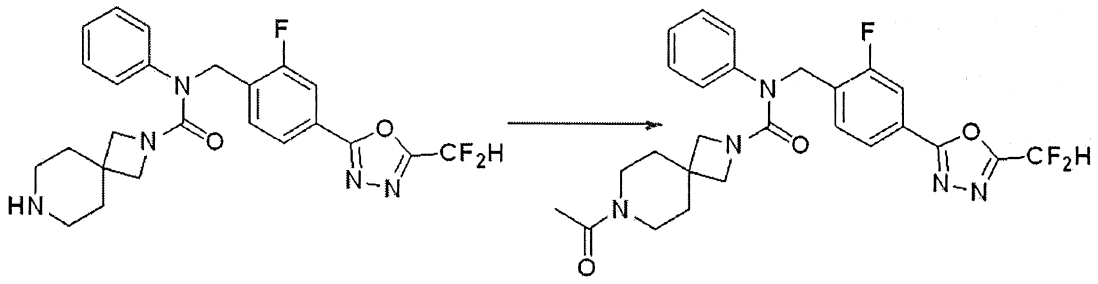
Ví dụ 168. Hợp chất 21499: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-7-etyl-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit (0,100 g, 0,212 mmol) được sản xuất ở ví dụ 166 và axetandehit (0,018 ml, 0,318 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (0,090 g, 0,424 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C18; axetonitril/dung dịch axit formic 0,1% = 5-75%), và phân đoạn chiết chứa sản phẩm được cho đi qua cột SPE (nhựa MP-HCO_3) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-7-etyl-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,009 g, 8,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,10 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,48 - 2,45 (m, 6H), 1,69 - 1,68 (m, 4H), 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 500,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 169. Hợp chất 21500: 7-Axetyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit

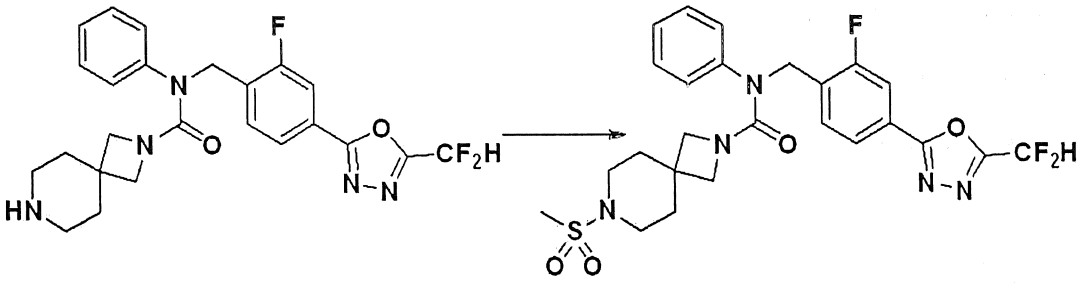


Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit (0,100 g, 0,212 mmol) được sản xuất ở ví dụ 166 và trietylamin (0,059 ml, 0,424 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axetyl clorua (0,023 ml, 0,318 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng,

sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn 7-axetyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,101 g, 92,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,33 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,02 (s, 2H), 3,33 (s, 8H), 2,06 (s, 3H), 1,61 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 514,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 170. Hợp chất 21501: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-7-(metylsunfonyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit

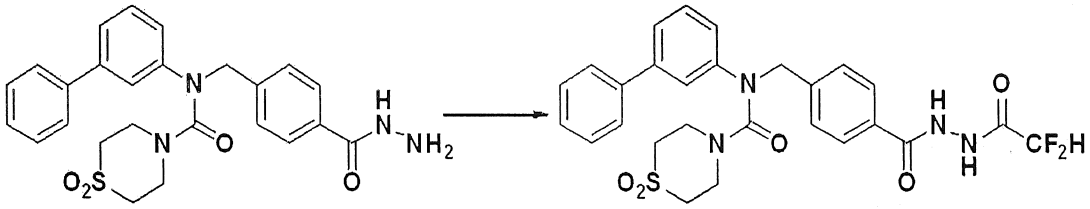


Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit (0,100 g, 0,212 mmol) được sản xuất ở ví dụ 166 và trietylamin (0,059 ml, 0,424 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metansunfonyl clorua (0,025 ml, 0,318 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-7-(metylsunfonyl)-N-phenyl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,114 g, 97,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,34 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 3,09 (t, 4H, J = 5,4 Hz), 2,75 (s, 3H), 1,73 (t, 4H, J = 5,5 Hz); LRMS (ES) m/z 550,4 (M^+ + 1).

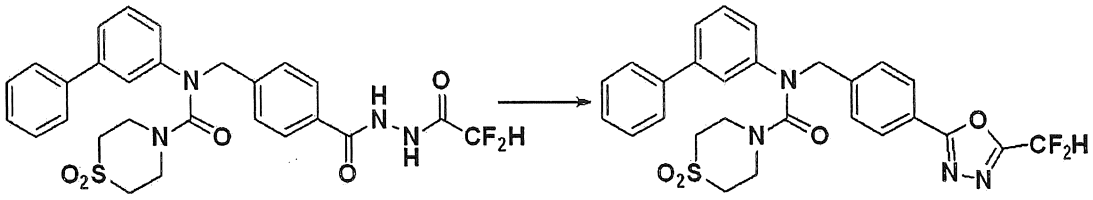
Ví dụ 171. Hợp chất 21502: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,466 g, 0,974 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 108 và trietylamin (0,202 ml, 1,461 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,101 ml, 0,876 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; diclorometan/metanol = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,338 g, 62,7%).

Bước 2: Hợp chất 21502

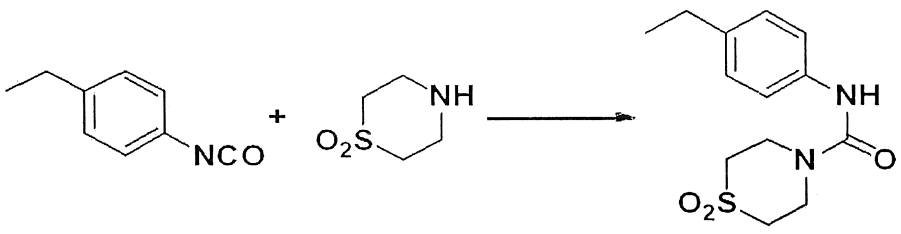


Hỗn hợp của N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,338 g, 0,611 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,218 g, 0,916 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,223 g, 67,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,51 - 7,33 (m, 9H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,08 - 6,74 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,82 - 3,72 (m, 4H), 2,87 - 2,79 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 539,2 ($M^+ + 1$).

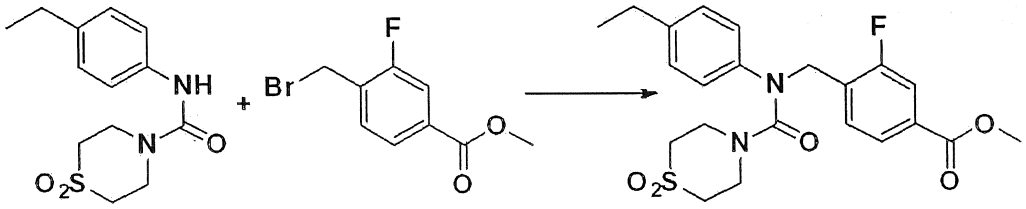
Ví dụ 172. Hợp chất 21511: N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



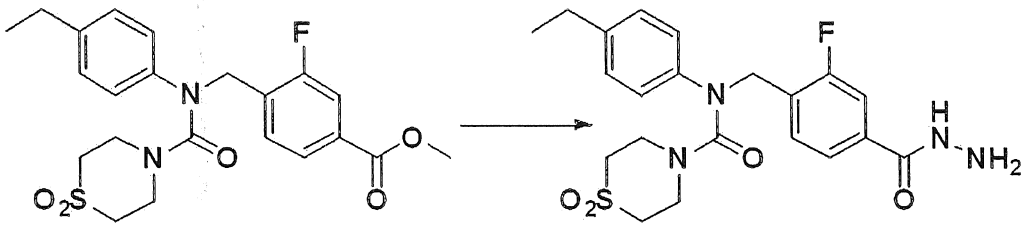
Dung dịch 1-etyl-4-isoxyanatobenzen (0,962 ml, 6,794 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,964 g, 7,134 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,910 g, 99,6%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-etylphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



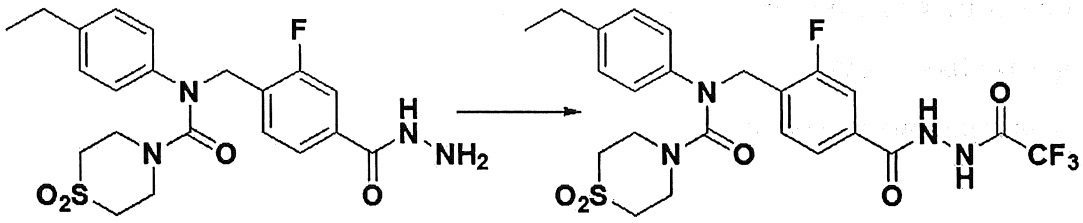
Dung dịch N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,542 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,170 g, 4,250 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,884 g, 3,577 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-etylphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,300 g, 81,8%).

Bước 3: N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-etylphenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (1,000 g, 2,230 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (2,106 ml, 44,592 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,000 g, 100,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

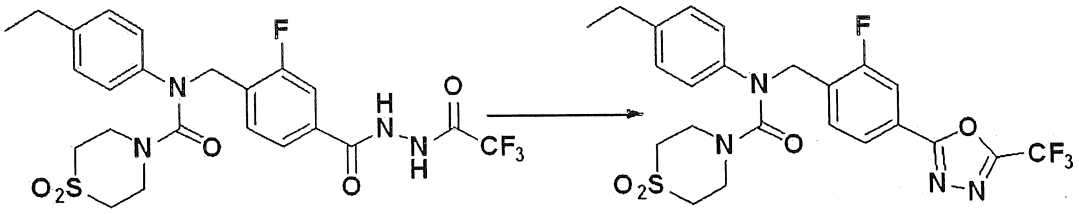
Bước 4: N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,115 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,232 ml, 1,672 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,140 ml, 1,003 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất

mong muốn N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,597 g, 98,3%).

Bước 5: Hợp chất 21511

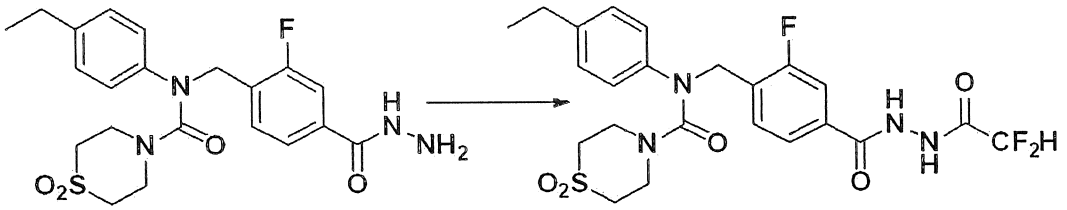


Hỗn hợp của N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,597 g, 1,096 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,392 g, 1,645 mmol) trong axit trifloaxetic (10 ml) được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,411 g, 71,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,67 (t, 1H, J =7,6 Hz), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 5H), 2,80 - 2,72 (m, 4H), 2,63 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,6 Hz); LRMS (ES) m/z 527,07 (M^+ + 1).

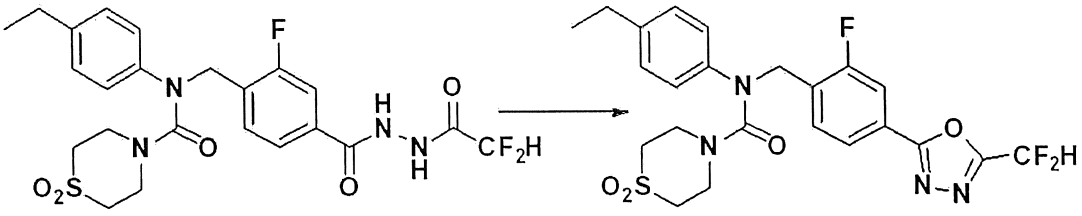
Ví dụ 173. Hợp chất 21512: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-etylphenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,115 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 172 và trietylamin (0,232 ml, 1,672 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,109 ml, 1,003 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,574 g, 97,8%).

Bước 2: Hợp chất 21512



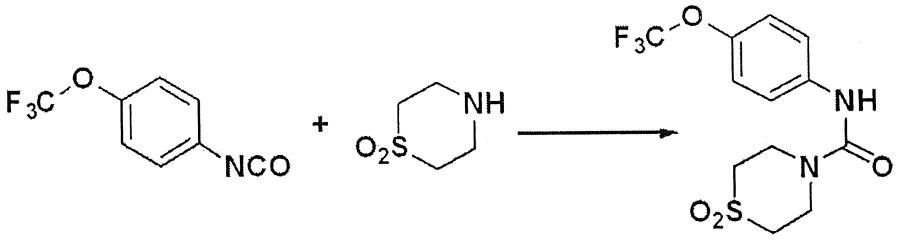
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,574 g, 1,090 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,390 g, 1,635 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn

hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-etylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,323 g, 58,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 2,76 - 2,74 (m, 4H), 2,62 (q, 2H), 1,22 (t, 3H, J = 7,6 Hz); LRMS (ES) m/z 509,34 (M^+ + 1).

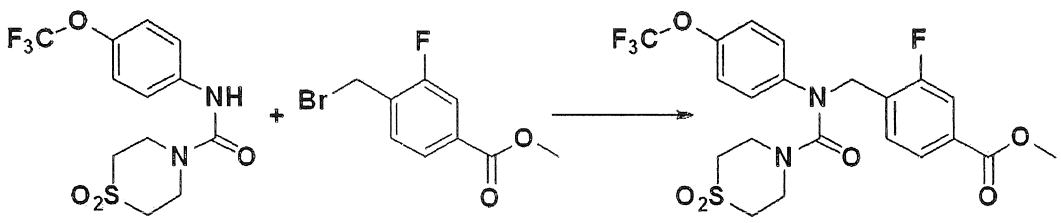
Ví dụ 174. Hợp chất 21513: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



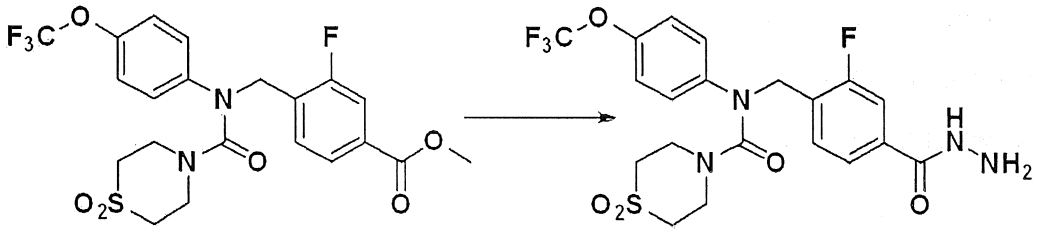
Dung dịch 1-isoxyanato-4-(triflomethoxy)benzen (0,735 ml, 4,923 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,699 g, 5,169 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,660 g, 99,7%).

Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 2,956 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,142 g, 3,547 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,738 g, 2,986 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu không màu (1,480 g, 99,3%).

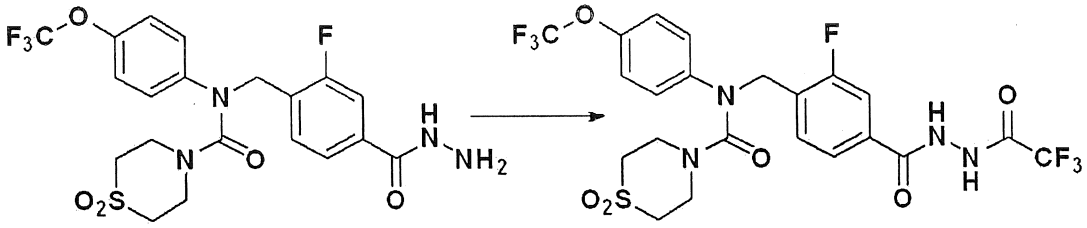
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (1,000 g, 1,982 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,872 ml, 39,647 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết

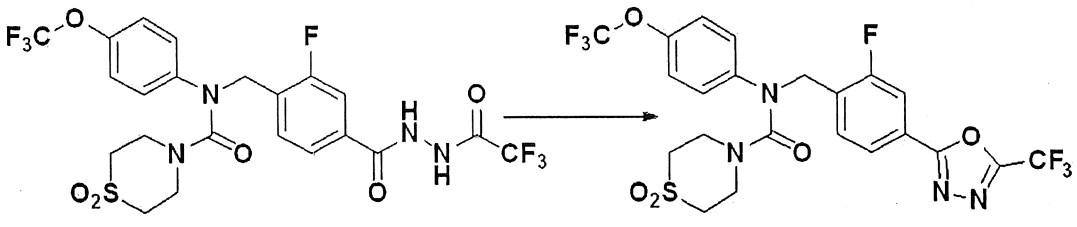
bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,805 g, 80,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,400 g, 0,793 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,165 ml, 1,189 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,099 ml, 0,714 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,457 g, 96,0%).

Bước 5: Hợp chất 21513

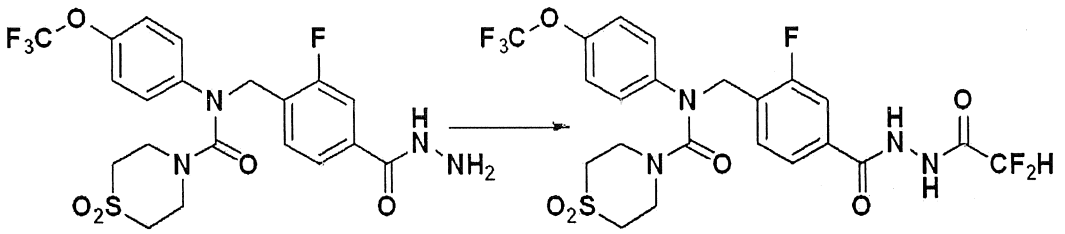


Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,457 g, 0,761 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,272 g, 1,142 mmol) trong tetrahydrofuran (10 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,259 g, 58,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 4H), 2,88 - 2,80 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 583,28 (M^+ + 1).

Ví dụ 175. Hợp chất 21514: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

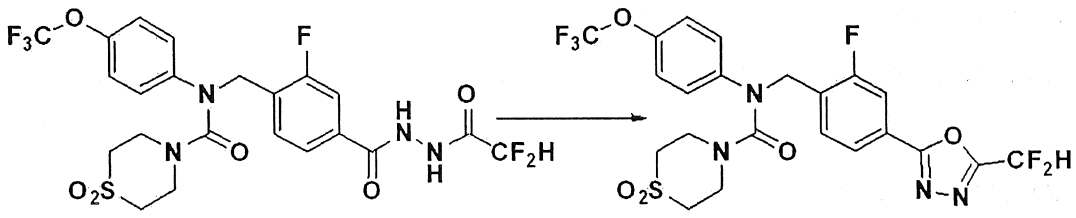
Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,400 g, 0,793 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 174 và trietylamin (0,165 ml, 1,189 mmol)

trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,078 ml, 0,714 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để nhận được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,450 g, 97,4%).

Bước 2: Hợp chất 21514



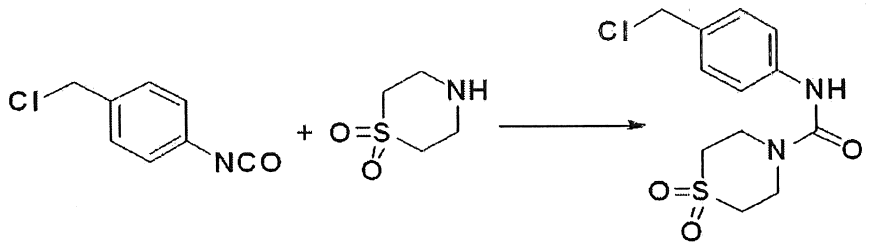
Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,450 g, 0,773 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,276 g, 1,159 mmol) trong tetrahydrofuran (10 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,210 g, 48,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,66 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,91 (t, 1H, J = 51,6

Hz), 4,91 (s, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 4H), 2,88 - 2,80 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 565,29 ($M^+ + 1$).

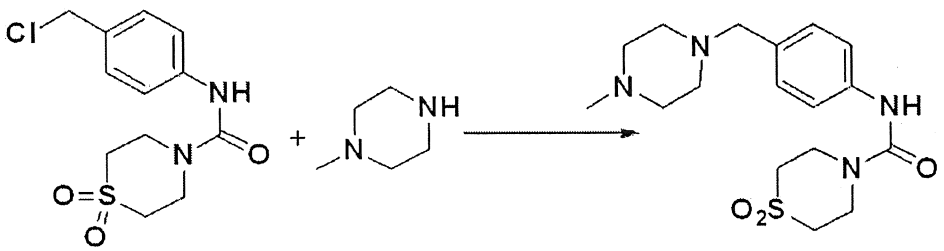
Ví dụ 176. Hợp chất 21515: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-(clorometyl)-4-isoxyanatobenzen (0,500 g, 2,983 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,403 g, 2,983 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,832 g, 92,1%).

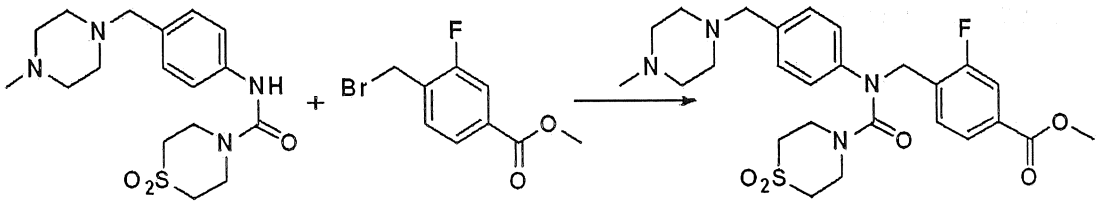
Bước 2: N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 0,991 mmol) được sản xuất ở bước 1, 1-metylpiperazin (0,330 ml, 2,973 mmol) và kali cacbonat (0,151 g, 1,090 mmol) trong axetonitril (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nhựa frit để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, Sản phẩm

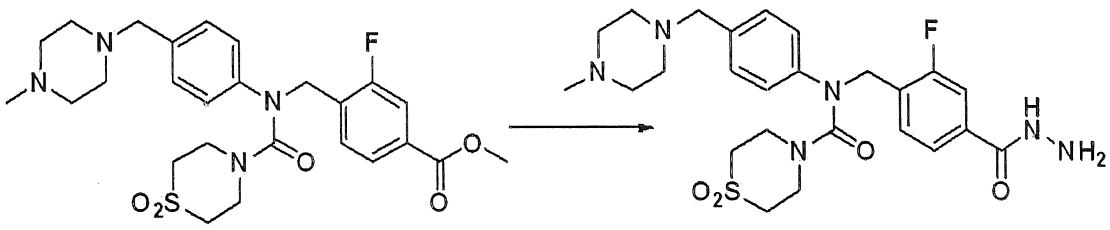
cô đặc được pha loãng với dietylete (10 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,249 g, 68,6%).

Bước 3: Metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



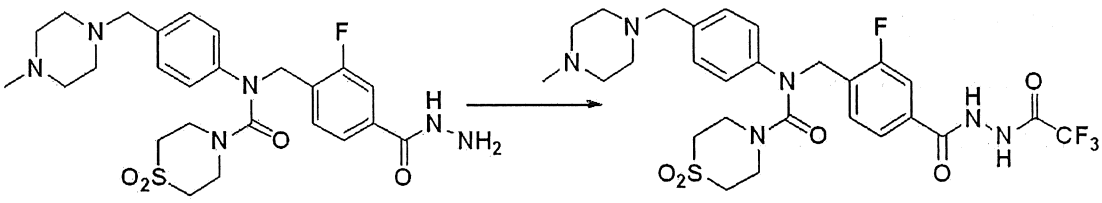
Dung dịch N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,249 g, 0,679 mmol) được sản xuất ở bước 2 trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,027 g, 0,679 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, Metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,168 g, 0,679 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,182 g, 50,2%).

Bước 4: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,171 g, 0,321 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,152 ml, 3,210 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu nhạt (0,116 g, 68,0%).

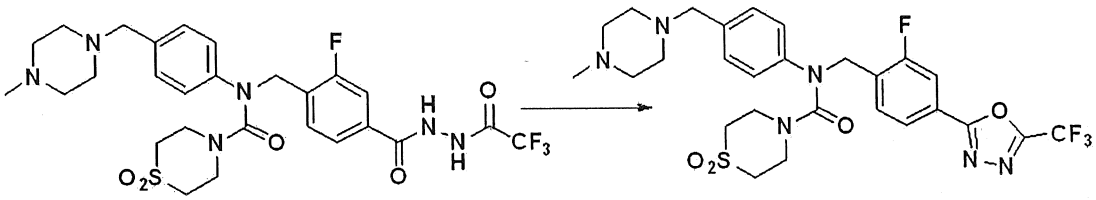
Bước 5: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,058 g, 0,109 mmol) được sản xuất ở bước 4 và trietylamin (0,030 ml, 0,218 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,017 ml, 0,098 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn

hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,058 g, 84,6%, bọt màu nâu).

Bước 6: Hợp chất 21515

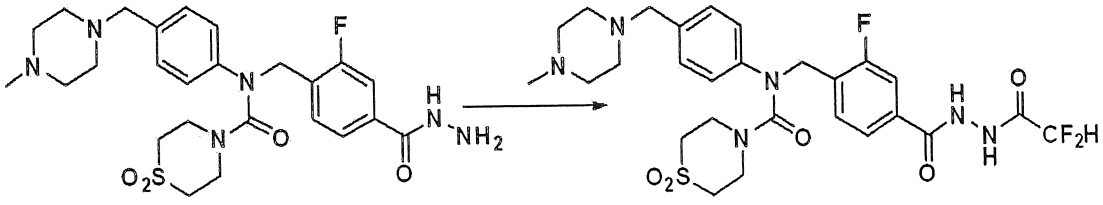


N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,058 g, 0,092 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,033 g, 0,138 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,016 g, 28,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,70 (d, 4H, J = 5,8 Hz), 3,51 (s, 2H), 2,85 - 2,38 (m, 15H); LRMS (ESI) m/z 611,4 (M^+ + H).

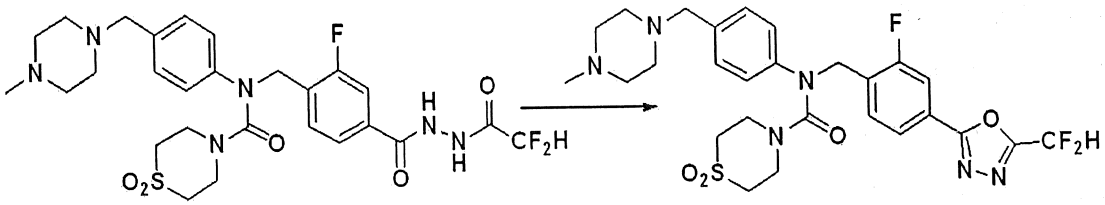
Ví dụ 177. Hợp chất 21516: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,058 g, 0,109 mmol) được sản xuất ở bước 4 của ví dụ 176 và trietylamin (0,030 ml, 0,218 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,012 ml, 0,098 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,054 g, 81,1%, bọt màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21516



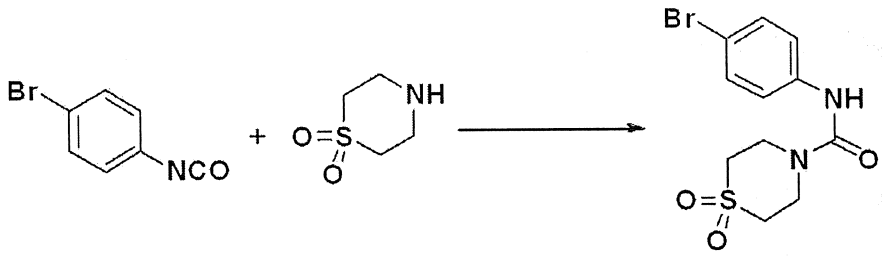
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,054 g, 0,088 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,032 g, 0,133 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được

cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,023 g, 42,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,90 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,12 - 2,50 (m, 15H); LRMS (ESI) m/z 593,1 (M^+ + H).

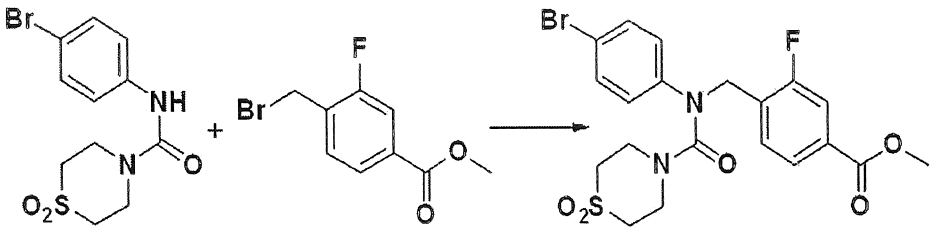
Ví dụ 178. Hợp chất 21517: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



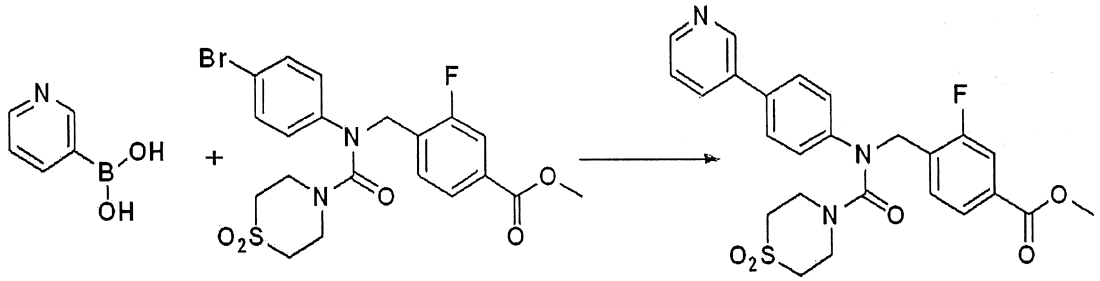
Dung dịch 1-bromo-4-isoxyanatobenzen (2,000 g, 10,100 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,365 g, 10,100 mmol) trong dietylete (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (3,268 g, 97,1%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,500 g, 4,502 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (15 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,180 g, 4,502 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, Metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,112 g, 4,502 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,314 g, 58,5%).

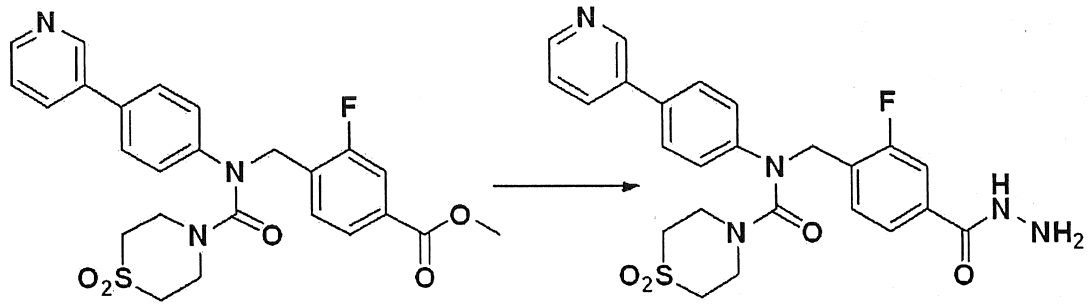
Bước 3: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,601 mmol) được sản xuất ở bước 2, axit pyridin-3-yl boronic (0,089 g, 0,721 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,020 g, 0,030 mmol) và xesi cacbonat (0,584 g, 1,802 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về 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 thêm

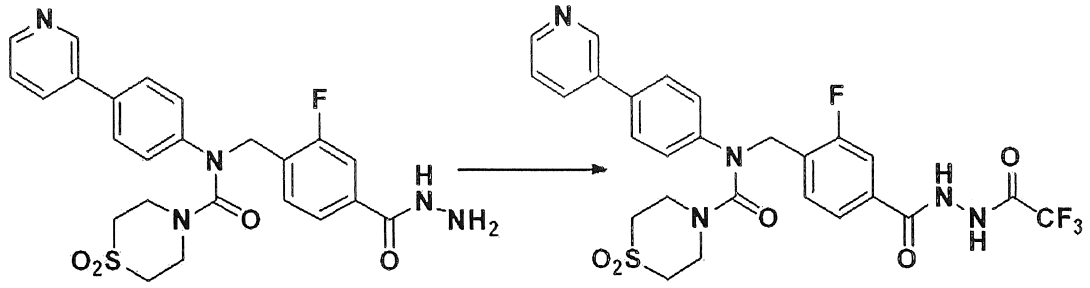
vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,262 g, 87,7%).

Bước 4: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



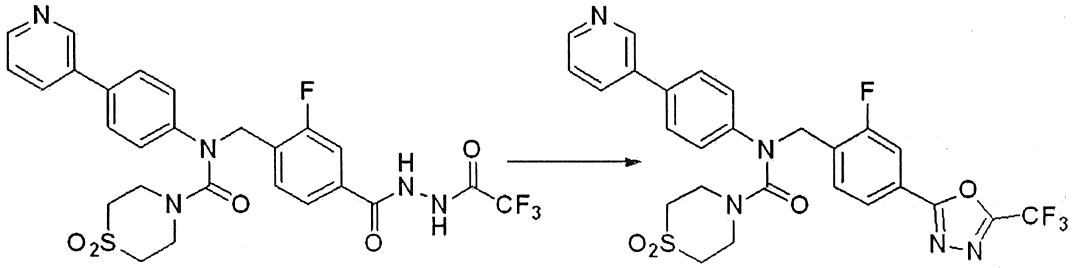
Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,262 g, 0,527 mmol) được sản xuất ở bước 3 và hydrazin monohydrat (0,249 ml, 5,266 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu nhạt (0,244 g, 93,2%).

Bước 5: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,122 g, 0,245 mmol) được sản xuất ở bước 4 và trietylamin (0,068 ml, 0,491 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,038 ml, 0,221 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,122 g, 83,8%, bọt màu nâu).

Bước 6: Hợp chất 21517



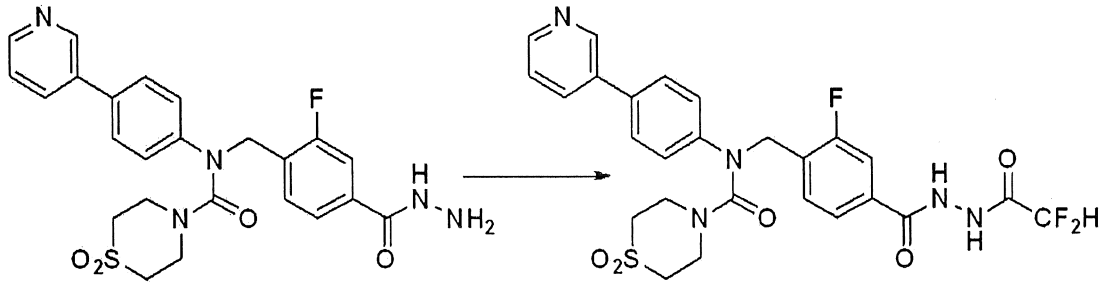
N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,122 g, 0,206 mmol) được sản xuất ở bước 5 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,073 g, 0,308 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,028 g, 23,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,85 (ddd, 1H, J = 8,0, 2,5, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,72 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,99 (s, 2H), 3,76 (d, 4H, J = 5,4 Hz), 2,87 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 576,13 (M^+ + H).

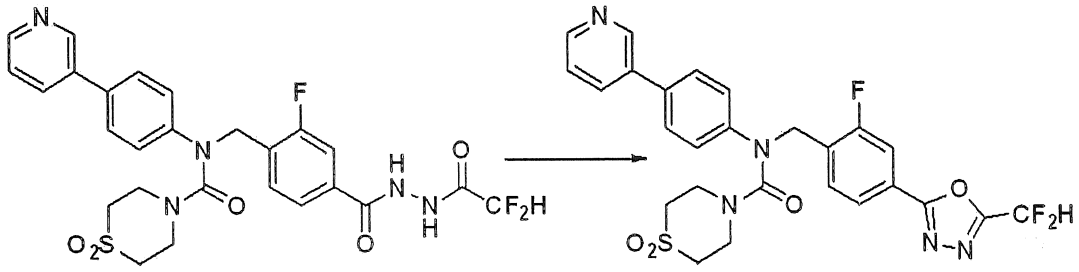
Ví dụ 179. Hợp chất 21518: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,122 g, 0,245 mmol) được sản xuất ở bước 4 của ví dụ 178 và trietylamin (0,068 ml, 0,491 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,027 ml, 0,221 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,106 g, 75,0%, bọt màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21518

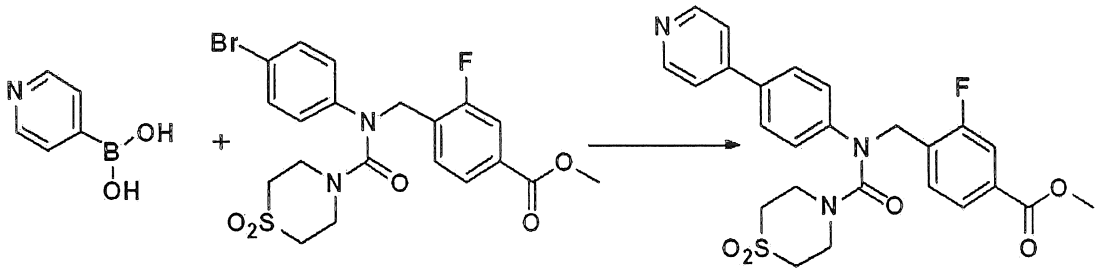


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,106 g, 0,184 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,066 g, 0,276 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,024 g, 23,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,85 (dt, 1H, J = 7,9, 2,1 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H, J = 7,9, 4,8 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,91 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,75 (d, 4H, J = 5,9 Hz), 2,87 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 558,3 (M^+ + H).

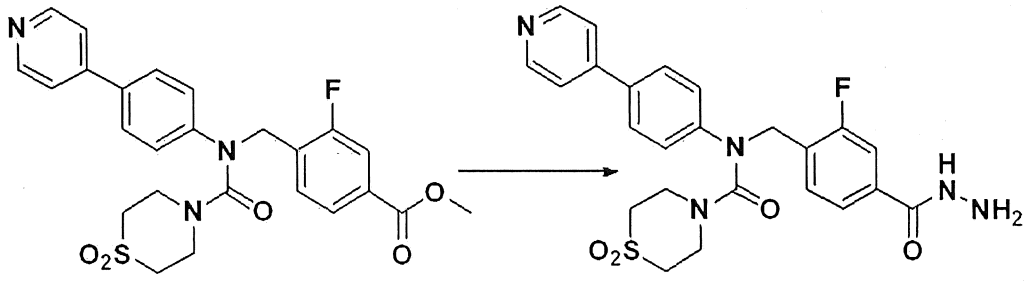
Ví dụ 180. Hợp chất 21519: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,601 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 178, axit pyridin-4-yl boronic (0,089 g, 0,721 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,020 g, 0,030 mmol) và xesi cacbonat (0,584 g, 1,802 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,175 g, 58,4%).

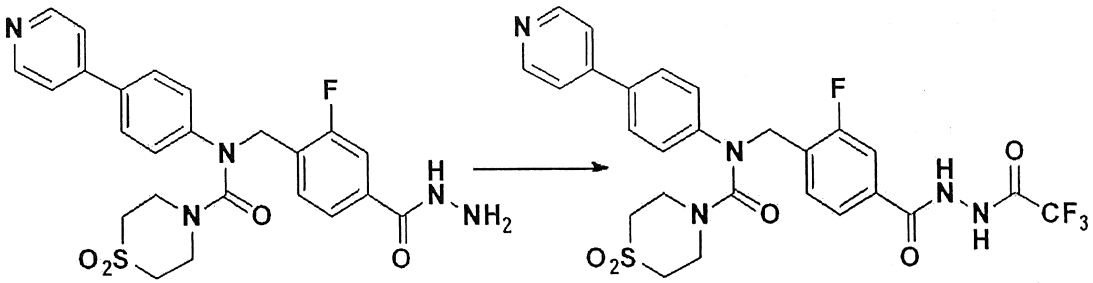
Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,175 g, 0,351 mmol) được sản xuất ở bước 1 và

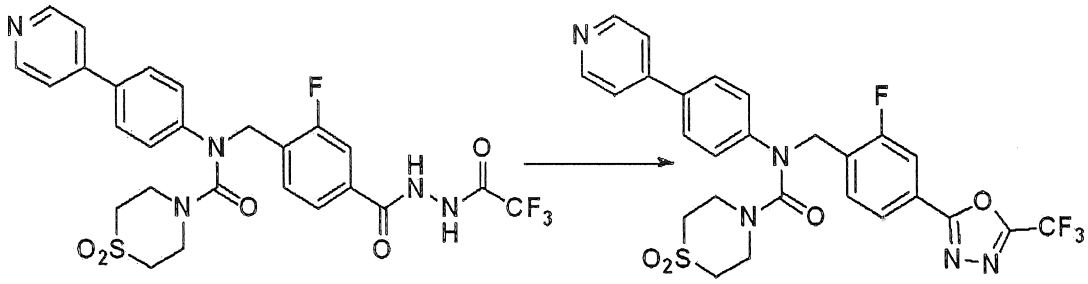
hydrazin monohydrat (0,166 ml, 3,513 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu nhạt (0,160 g, 91,4%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,075 g, 0,151 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,042 ml, 0,301 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,024 ml, 0,135 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,073 g, 81,7%, bọt màu nâu).

Bước 4: Hợp chất 21519

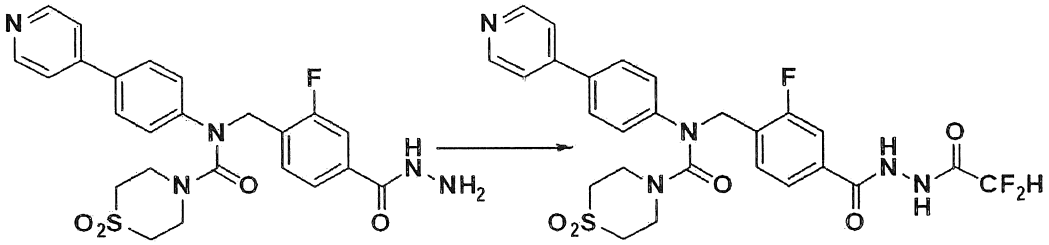


N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,073 g, 0,123 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,044 g, 0,184 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,027 g, 38,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 - 8,65 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,00 (s, 2H), 3,75 (s, 4H), 2,87 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 576,0 (M^+ + H).

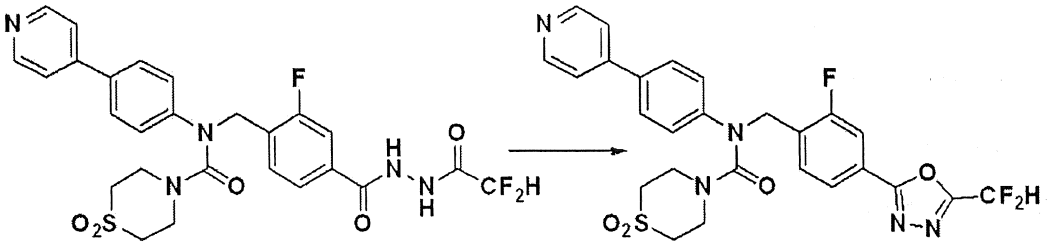
Ví dụ 181. Hợp chất 21520: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,075 g, 0,151 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 180 và trietylamin (0,042 ml, 0,301 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,017 ml, 0,135 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,065 g, 75,0%, bọt màu nâu).

Bước 2: Hợp chất 21520



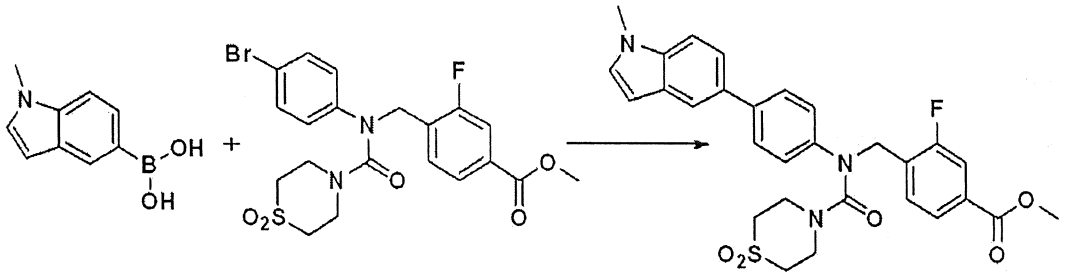
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,065 g, 0,113 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,040 g, 0,169 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,029 g, 46,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 - 8,65 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,2, 1,6 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,74 (d, 4H, J = 5,5 Hz), 2,87 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 558,3 (M^+ + H).

Ví dụ 182. Hợp chất 21521: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

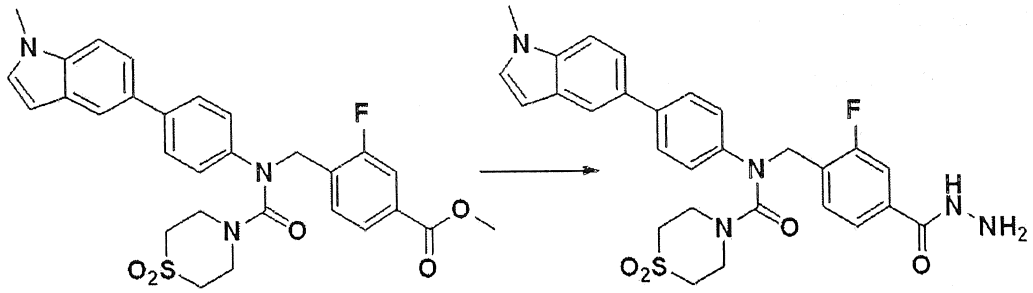
Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,601 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 178, axit (1-metyl-1H-indol-5-yl) boronic (0,126 g, 0,721 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,020 g, 0,030 mmol) và xesi cacbonat (0,584 g, 1,802 mmol) trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô

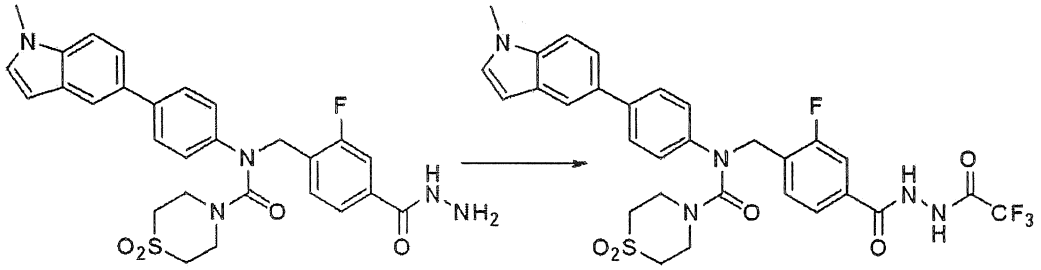
đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng bọt màu nâu (0,352 g, 106,5%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



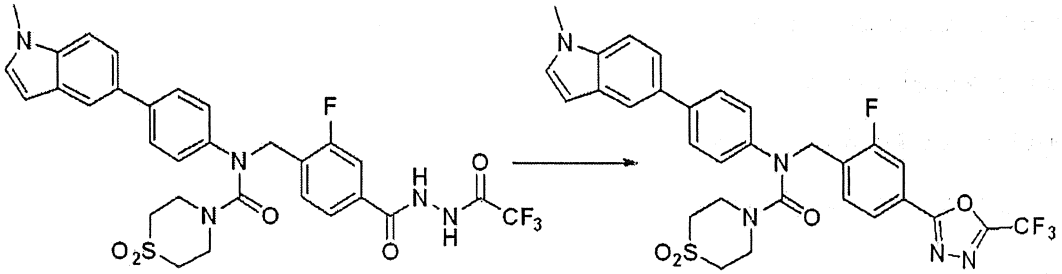
Metyl 3-flo-4-((N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,352 g, 0,640 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,302 ml, 6,401 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong nước (1 ml)/1,4-dioxan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu nhạt (0,297 g, 84,3%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,148 g, 0,230 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,063 ml, 0,459 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,036 ml, 0,207 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,102 g, 68,8%, bọt màu nâu).

Bước 4: Hợp chất 21521



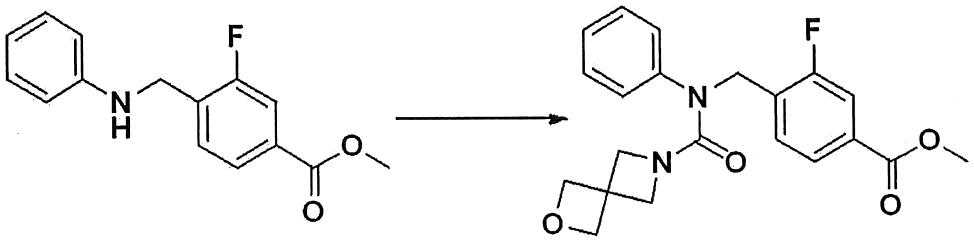
N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,102 g, 0,158 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,056 g, 0,237 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc

ký cột (Waters, C18; axetonitril/dung dịch axit formic 5% = 5-75%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,003 g, 3,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 4H), 7,52 - 7,32 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 2H), 6,53 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 4H), 2,84 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 628,3 (M^+ + H).

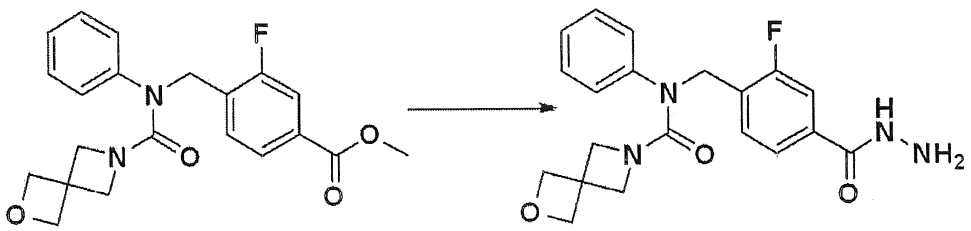
Ví dụ 183. Hợp chất 21522: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat



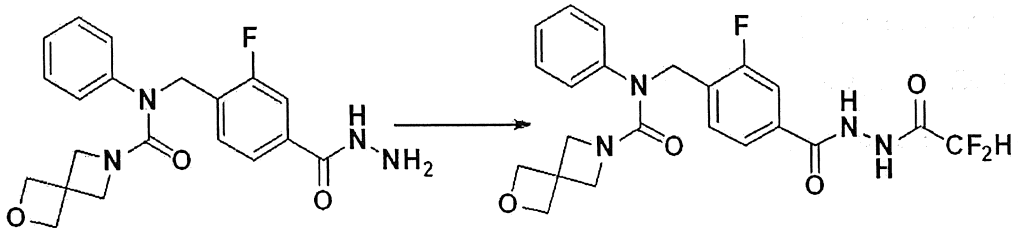
Dung dịch metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,500 g, 1,928 mmol), triphosgen (0,458 g, 1,543 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,684 ml, 9,642 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (0,229 g, 2,314 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 40-70%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,558 g, 75,3%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat (0,558 g, 1,452 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,411 ml, 29,032 mmol) trong etanol (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,504 g, 90,3%, chất rắn màu trắng).

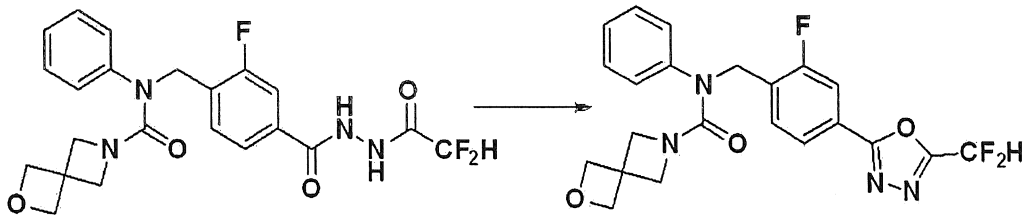
Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,504 g, 1,311 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,273 ml, 1,967 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,147 ml, 1,180 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn

N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,471 g, 77,7%).

Bước 4: Hợp chất 21522

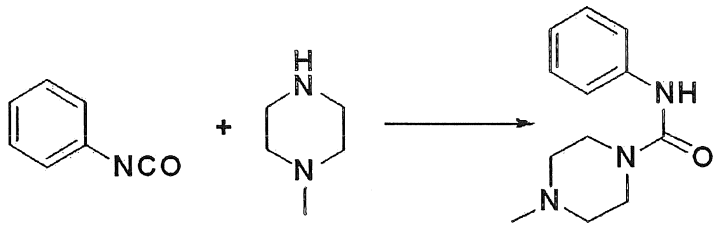


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,471 g, 1,019 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,364 g, 1,528 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-80%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,079 g, 17,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,35 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,00 (s, 2H), 4,63 (s, 4H), 3,73 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 445,4 (M^+ + 1).

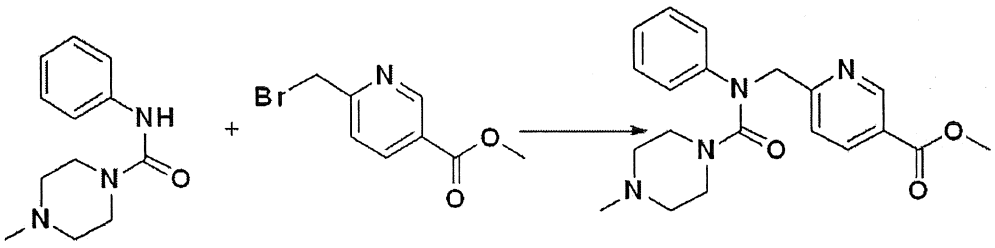
Ví dụ 184. Hợp chất 21527: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



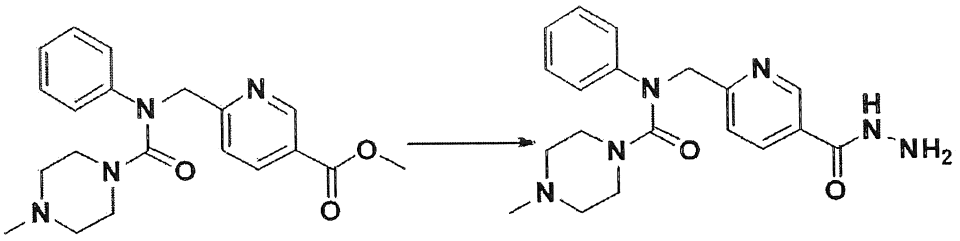
Dung dịch isoxyanatobenzen (1,372 ml, 12,592 mmol) và 1-metylpiperazin (1,314 ml, 12,592 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dung dịch axit axetic 1 N, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,870 g, 67,7%).

Bước 2: Metyl 6-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



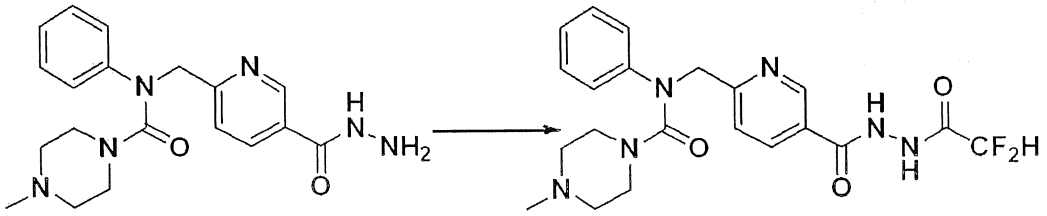
Dung dịch 4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,480 g, 2,189 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,140 g, 3,502 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, Metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,504 g, 2,189 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 6-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu không màu (0,250 g, 31,0%).

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



Hỗn hợp của metyl 6-((4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,250 g, 0,679 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin hydrat (0,641 ml, 13,571 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được 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 (0,192 g, 76,8%, dầu không màu).

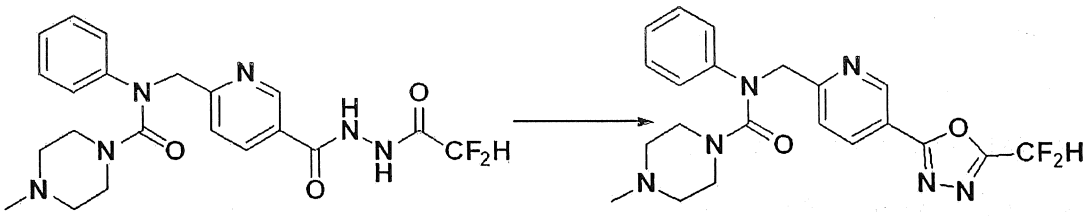
Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,192 g, 0,521 mmol) được sản xuất ở bước 3, trietylamin (0,108 ml, 0,782 mmol) và anhydrit difloaxetic (0,051 ml, 0,469 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng

magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,230 g, 98,9%).

Bước 5: Hợp chất 21527

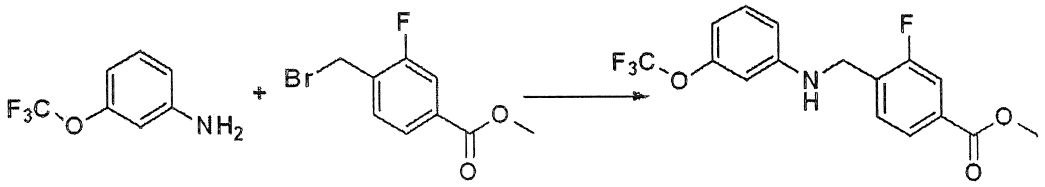


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,260 g, 0,582 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,208 g, 0,874 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,100 g, 40,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (dd, 1H, J = 5,0, 3,6 Hz), 8,33 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 3,31 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 2,29 - 2,25 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 429,1 (M^++1).

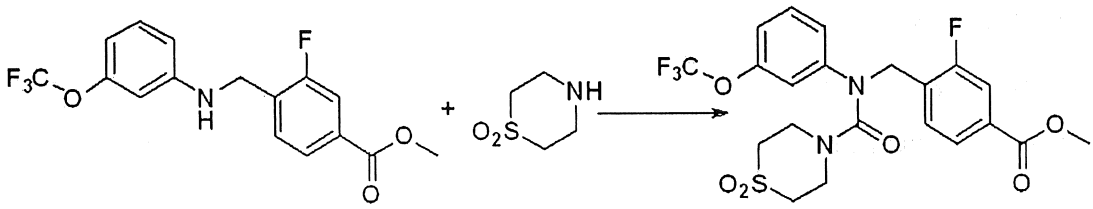
Ví dụ 185. Hợp chất 21528: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((3-(triflomethoxy)phenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 3-(triflomethoxy)anilin (0,500 g, 2,823 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,739 ml, 4,234 mmol) trong axetonitril (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,704 g, 2,851 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-(((3-(triflomethoxy)phenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,638 g, 65,8%).

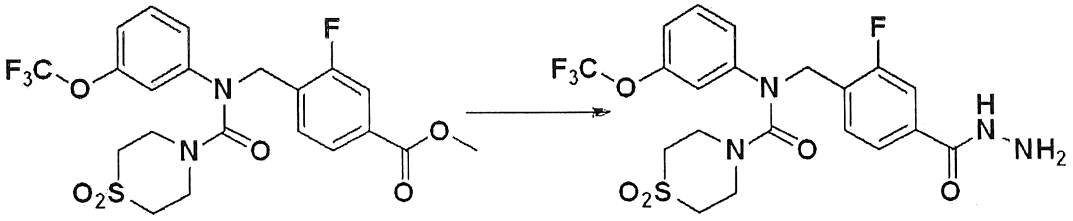
Bước 2: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((3-(triflomethoxy)phenyl)amino)metyl)benzoat (0,766 g, 2,231 mmol) được sản xuất ở bước 1, triphosgen (0,728 g, 2,455 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,897 ml, 22,314 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,317 g, 2,343 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không.

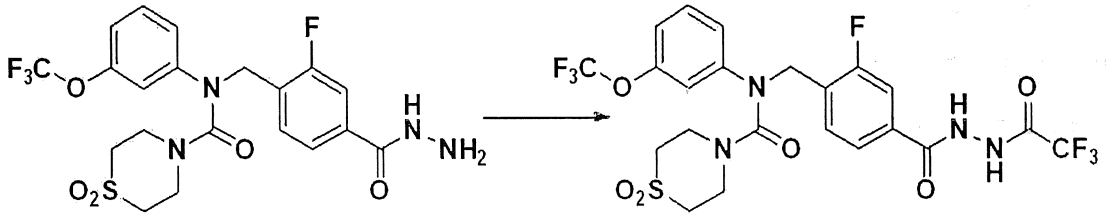
Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,930 g, 82,6%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



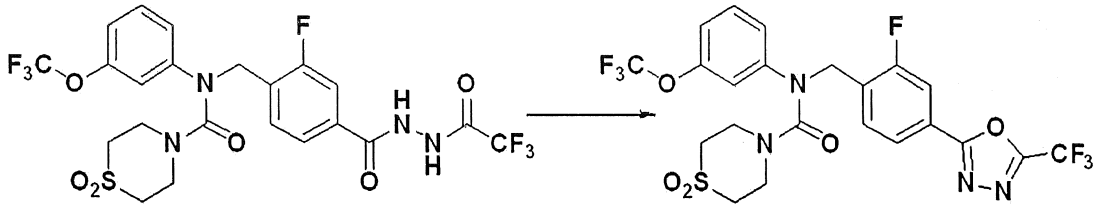
Hỗn hợp của metyl 4-((1,1-dioxido-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,900 g, 1,784 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (1,685 ml, 35,682 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,838 g, 93,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,419 g, 0,831 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,173 ml, 1,246 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,104 ml, 0,748 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,348 g, 69,8%).

Bước 5: Hợp chất 21528



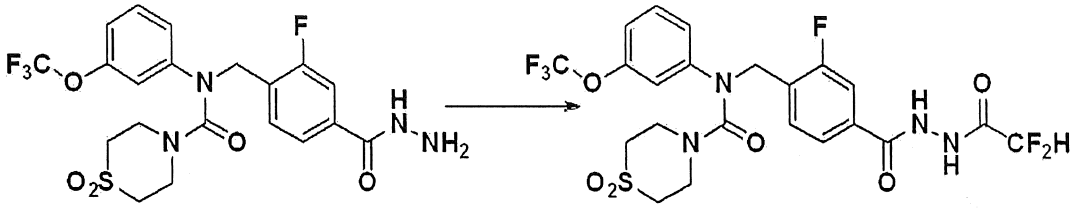
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,330 g, 0,550 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,196 g, 0,824 mmol) trong tetrahydrofuran (10 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-

(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,126 g, 39,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 2,87 - 2,79 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 583 (M^+ + 1).

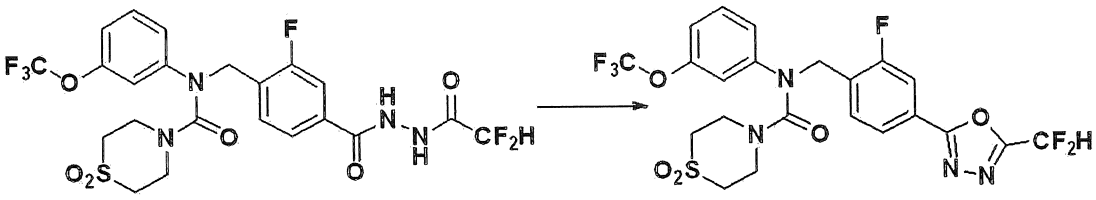
Ví dụ 186. Hợp chất 21529: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,419 g, 0,831 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 185 và trietylamin (0,173 ml, 1,246 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,081 ml, 0,748 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,312 g, 64,5%).

Bước 2: Hợp chất 21529

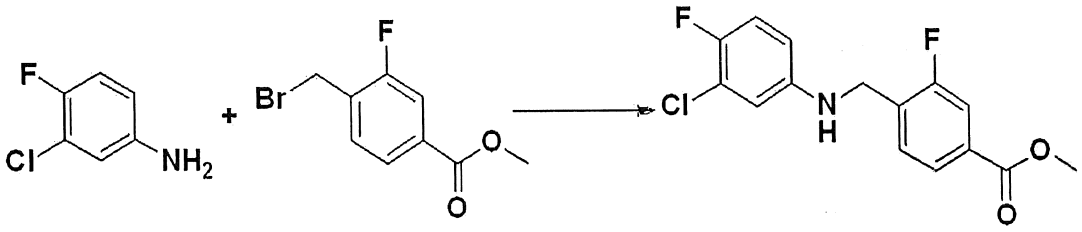


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 0,515 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,184 g, 0,773 mmol) trong tetrahydrofuran (10 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(triflomethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,100 g, 34,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,76 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 4H), 2,87 - 2,79 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 565 (M^+ + 1).

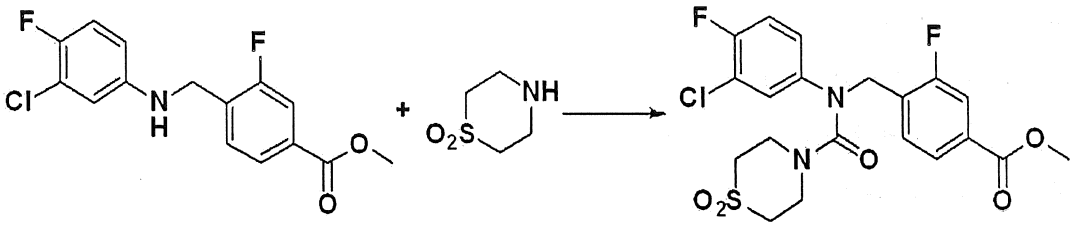
Ví dụ 187. Hợp chất 21530: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



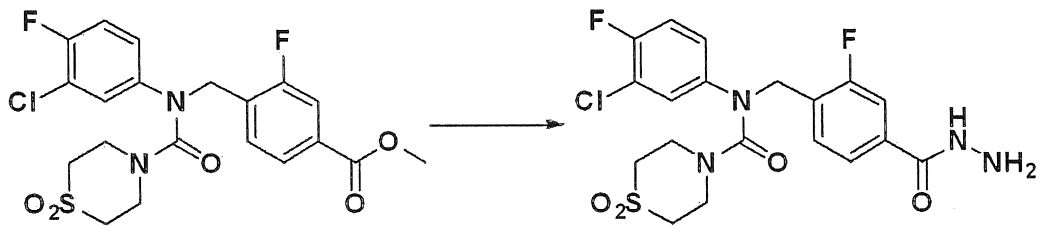
Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (0,600 g, 4,122 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,080 ml, 6,183 mmol) trong axetonitril (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,029 g, 4,163 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu ngà (1,080 g, 84,1%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



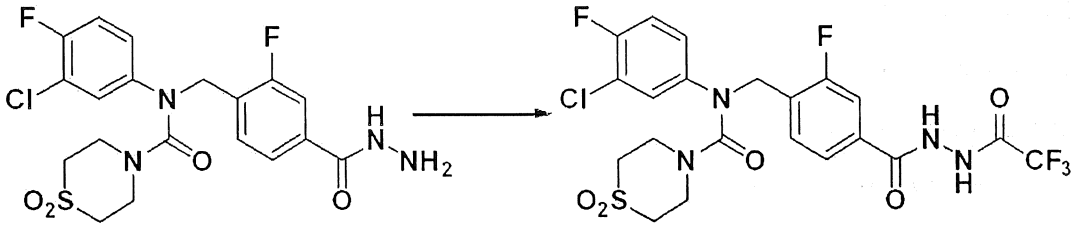
Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (1,080 g, 3,465 mmol) được sản xuất ở bước 1, triphosgen (1,131 g, 3,811 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (6,051 ml, 34,648 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,492 g, 3,638 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu tía (1,560 g, 95,2%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (1,500 g, 3,172 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (2,996 ml, 63,440 mmol) trong etanol (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,480 g, 98,7%, chất rắn màu trắng).

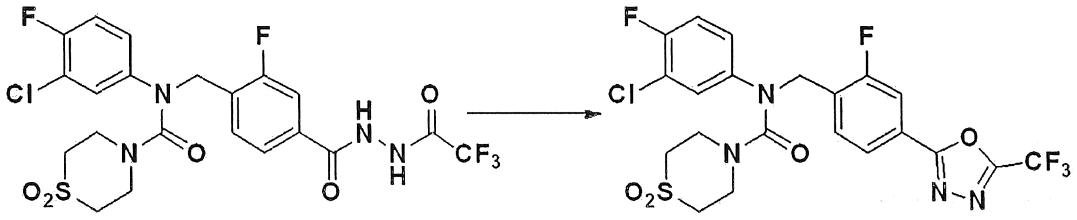
Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,740 g, 1,565 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,325 ml, 2,347 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,196 ml, 1,408 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan =

0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,494 g, 55,5%).

Bước 5: Hợp chất 21530

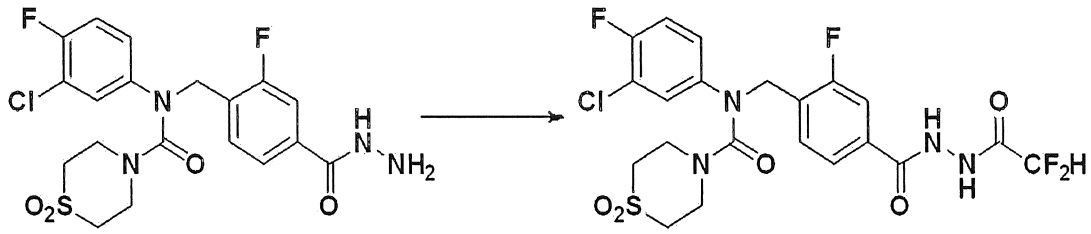


Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,480 g, 0,844 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,302 g, 1,266 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,131 g, 28,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 551 (M^+ + 1).

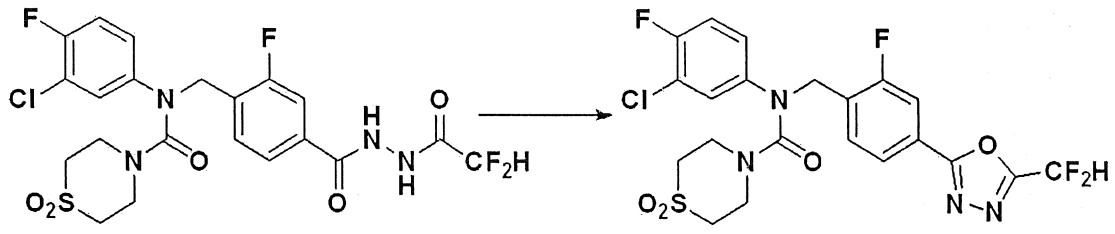
Ví dụ 188. Hợp chất 21531: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,740 g, 1,565 mmol) và trietylamin (0,325 ml, 2,347 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,153 ml, 1,408 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,542 g, 62,9%).

Bước 2: Hợp chất 21531



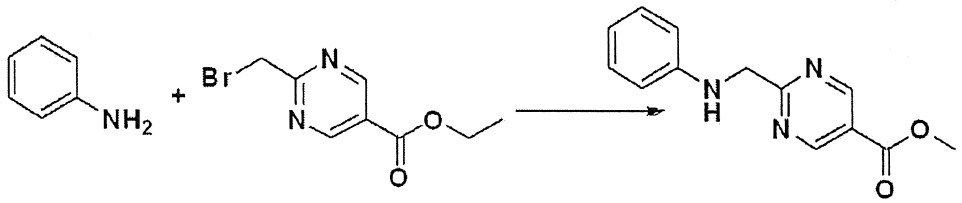
Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,530 g, 0,962 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,344 g, 1,443 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,301 g, 58,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,2, 1,7 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,06 - 6,75 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 4H), 2,91 - 2,83 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 533 (M^+ + 1).

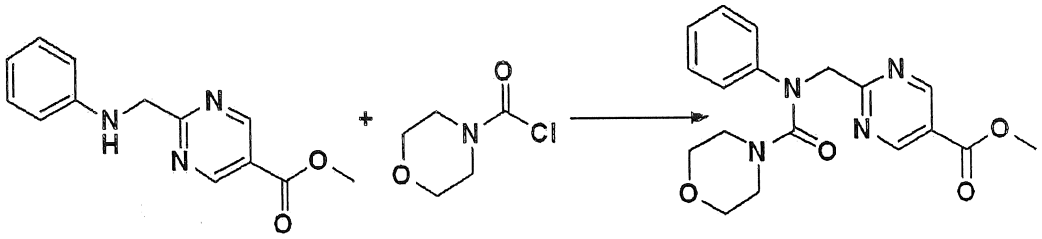
Ví dụ 189. Hợp chất 21532: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 2-((phenylamino)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat



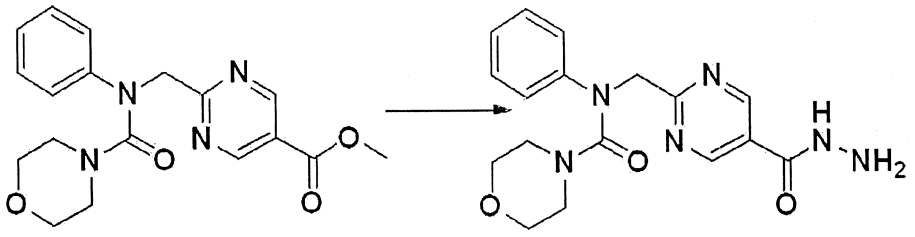
Dung dịch anilin (0,300 g, 3,221 mmol), metyl 2-(bromometyl)pyrimidin-5-cacboxylat (0,744 g, 3,221 mmol) và kali cacbonat (0,890 g, 6,443 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 2-((phenylamino)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,150 g, 19,1%).

Bước 2: Metyl 2-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat



Dung dịch metyl 2-((phenylamino)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat (0,200 g, 0,822 mmol) được sản xuất ở bước 1, morpholin-4-cacbonyl clorua (0,246 g, 1,644 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,443 ml, 2,466 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,010 g, 0,082 mmol) trong toluen (10 ml) được khuấy ở 90°C trong 48 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 2-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,150 g, 51,2%).

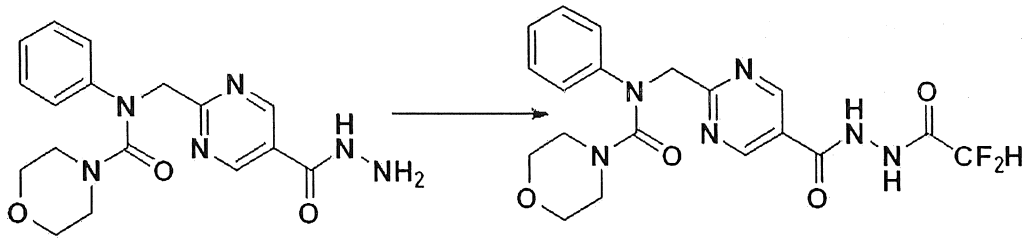
Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 2-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)pyrimidin-5-cacboxylat (0,150 g, 0,421 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,398 ml, 8,418 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

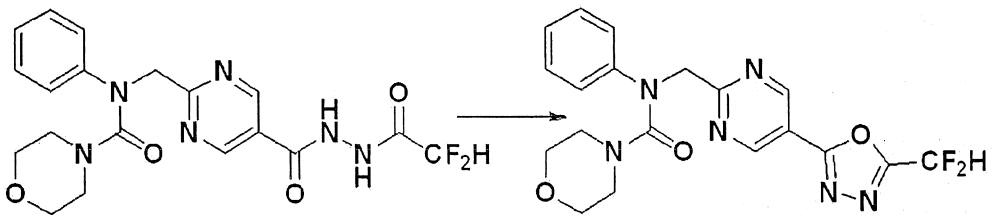
phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,067 g, 44,7%, dầu không màu).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,067 g, 0,188 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,029 g, 0,169 mmol) và trietylamin (0,029 g, 0,282 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được 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 (0,087 g, 106,5%, dầu không màu).

Bước 5: Hợp chất 21532

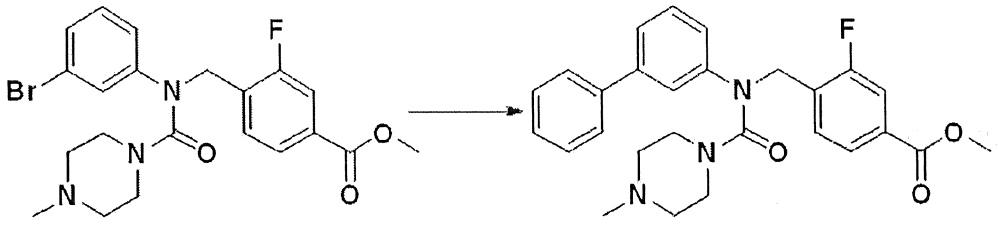


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,080 g, 0,184 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,066 g, 0,276 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm nóng ở 150°C 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrimidin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,021 g, 27,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,38 (s, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,22 (dd, 2H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,68 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,56 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,29 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS(ES)m/z417,11(M^++1).

Ví dụ 190. Hợp chất 21533: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

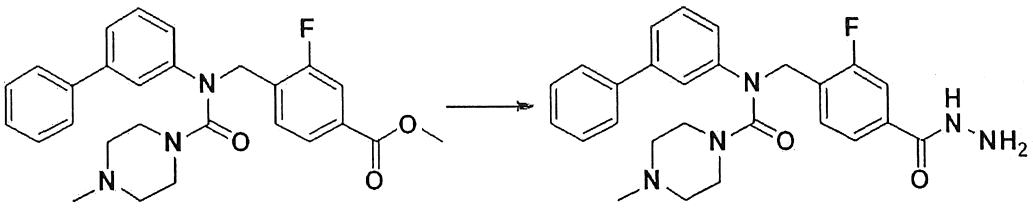
Bước 1: Metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,646 mmol), axit phenyl boronic (0,095 g, 0,775 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl_2 (0,021 g, 0,032 mmol) và xesi cacbonat (0,632 g, 1,938 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi

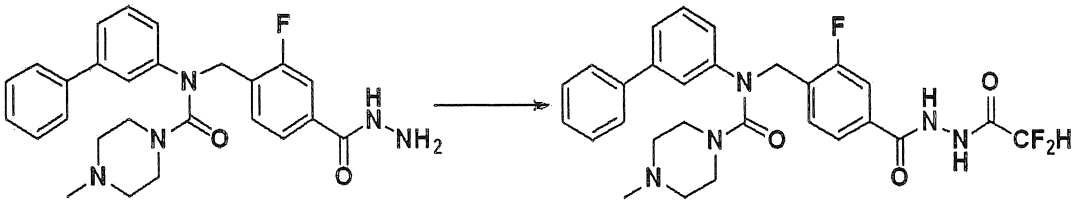
sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,089 g, 29,8%).

Bước 2: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



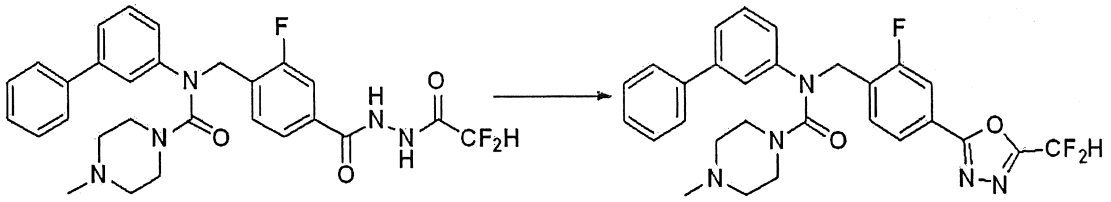
Metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,089 g, 0,193 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,187 ml, 3,857 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,095 g, 106,7%, dầu màu nâu).

Bước 3: N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,095 g, 0,206 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,043 ml, 0,309 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,023 ml, 0,185 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,092 g, 82,8%).

Bước 4: Hợp chất 21533



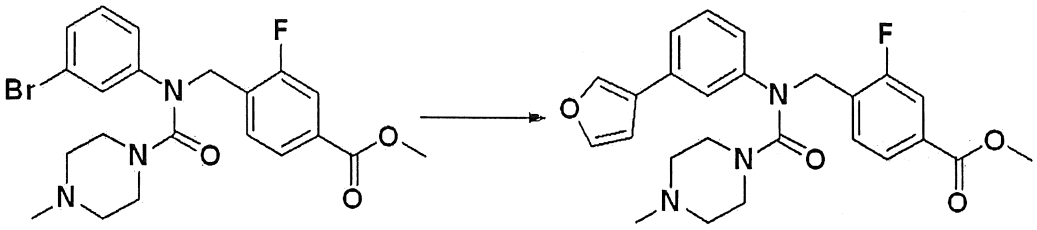
N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,092 g, 0,171 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,061 g, 0,256 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong

chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-3-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,008 g, 9,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 7,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,41 - 7,38 (m, 3H), 7,34 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 522,2 (M^+ + 1).

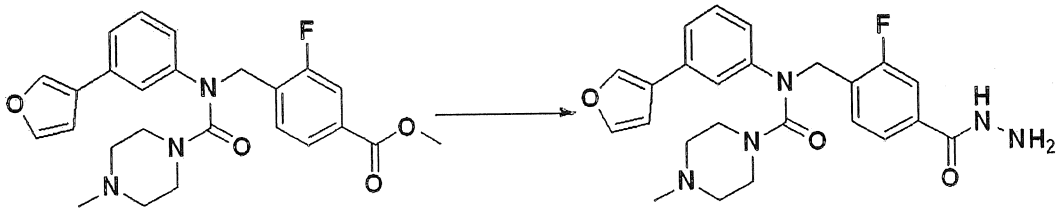
Ví dụ 191. Hợp chất 21534: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



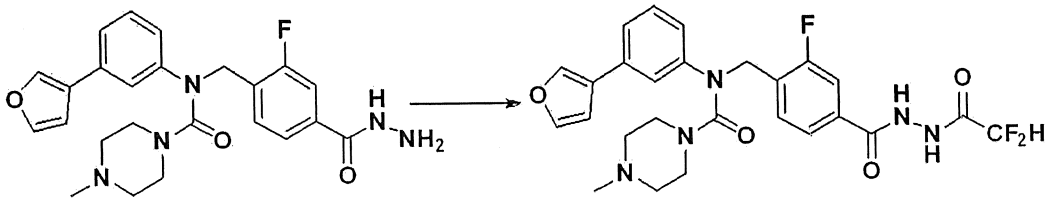
Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,646 mmol), axit furan-3-yl boronic (0,087 g, 0,775 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$ (0,021 g, 0,032 mmol) và xesi cacbonat (0,632 g, 1,938 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,126 g, 43,2%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,126 g, 0,279 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,271 ml, 5,581 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,123 g, 97,6%, dầu màu nâu).

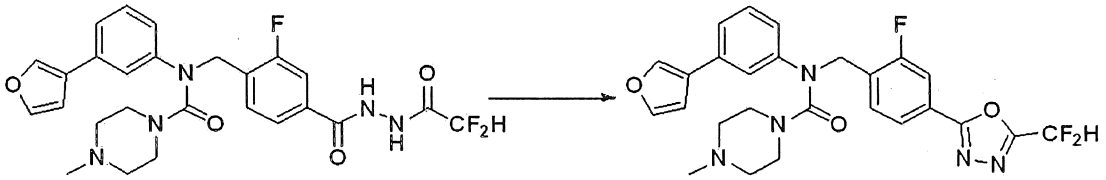
Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,123 g, 0,272 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,057 ml, 0,409 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,030 ml, 0,245 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản

phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,143 g, 99,1%).

Bước 4: Hợp chất 21534

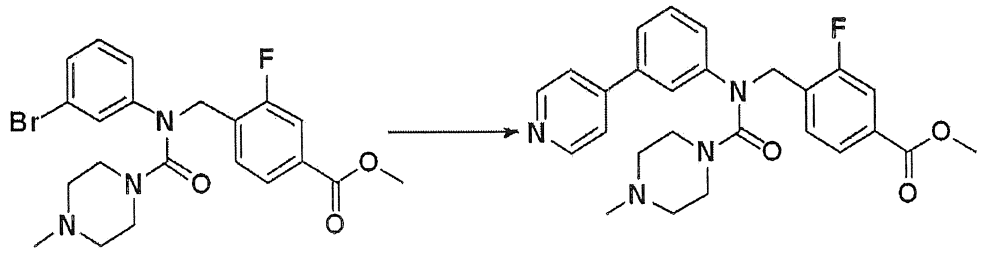


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,163 g, 0,308 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,110 g, 0,462 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-(furan-3-yl)phenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,018 g, 11,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,1, 1,5 Hz), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,51 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,23 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,06 - 6,93 (m, 2H), 6,66 - 6,65 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,46 (brs, 4H), 2,38 (brs, 7H); LRMS (ES) m/z 512,4 (M^+ + 1).

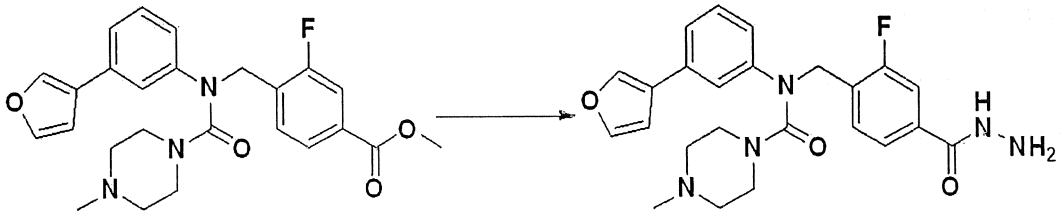
Ví dụ 192. Hợp chất 21535: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,646 mmol), axit pyridin-4-yl boronic (0,095 g, 0,775 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,021 g, 0,032 mmol) và xesi cacbonat (0,632 g, 1,938 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,136 g, 45,5%).

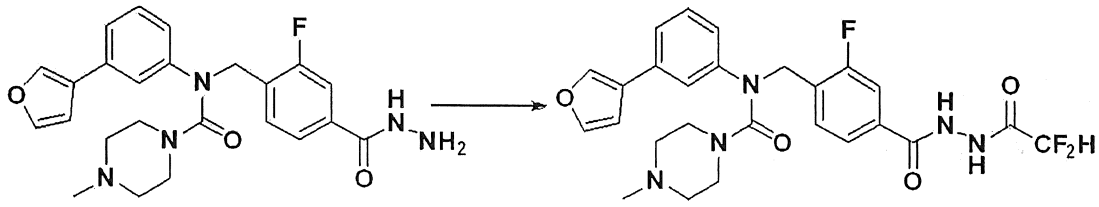
Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,136 g, 0,294 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,286 ml, 5,881 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong

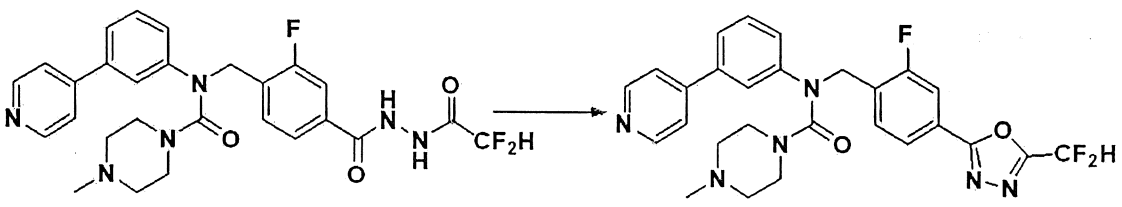
etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,128 g, 94,1%, dầu màu nâu).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,128 g, 0,277 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,058 ml, 0,415 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,031 ml, 0,249 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,120 g, 80,2%).

Bước 4: Hợp chất 21535

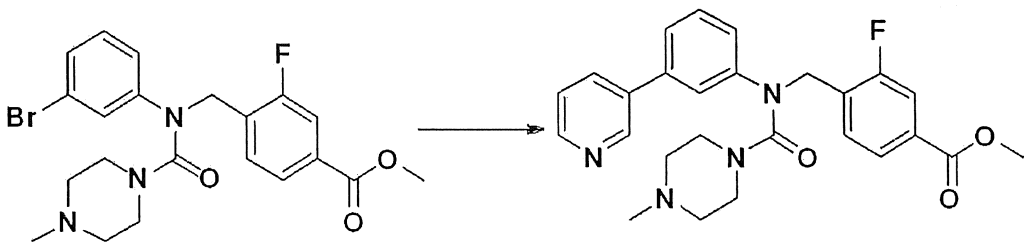


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,120 g, 0,222 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,079 g, 0,333 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,025 g, 21,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 4H), 7,39 - 7,38 (m, 1H), 7,17 (dt, 1H, J = 7,3, 1,9 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,46 (brs, 4H), 2,46 - 2,39 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 523,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 193. Hợp chất 21536: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit

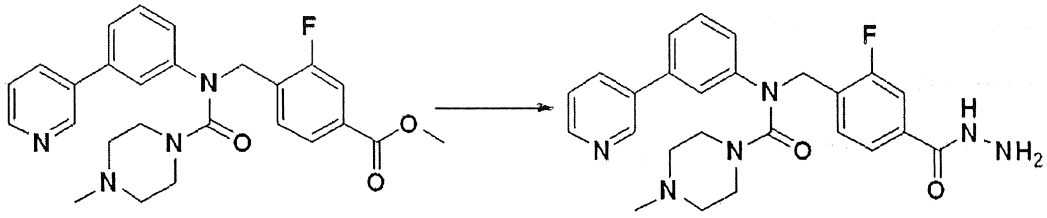
Bước 1: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,646 mmol), axit pyridin-3-yl boronic (0,095 g, 0,775 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,021 g,

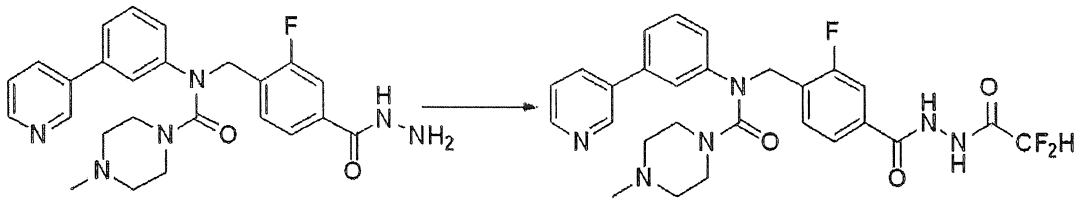
0,032 mmol) và xesi cacbonat (0,632 g, 1,938 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,134 g, 44,8%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



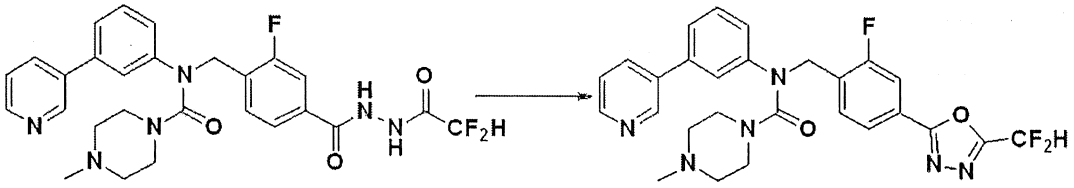
Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,134 g, 0,290 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,282 ml, 5,794 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,117 g, 87,3%, dầu màu nâu).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,117 g, 0,253 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,053 ml, 0,379 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,228 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,126 g, 92,1%).

Bước 4: Hợp chất 21536



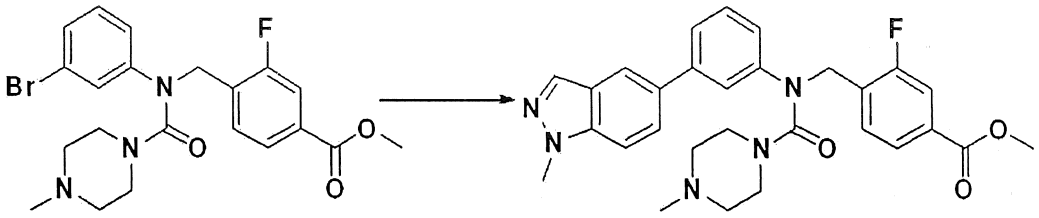
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,126 g, 0,233 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,083 g, 0,350 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong

chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,032 g, 26,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,65 (dd, 1H, J = 4,8, 1,4 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,83 (dt, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,1, 1,5 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,58 (brs, 4H), 2,54 (brs, 7H); LRMS (ES) m/z 523,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 194. Hợp chất 21537: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit

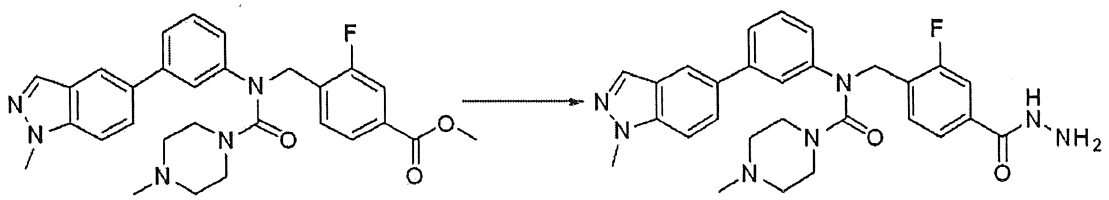
Bước 1: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,646 mmol), axit (1-metyl-1H-indazol-6-yl) boronic (0,136 g, 0,775 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,021 g, 0,032 mmol) và xesi cacbonat (0,632 g, 1,938 mmol) trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất

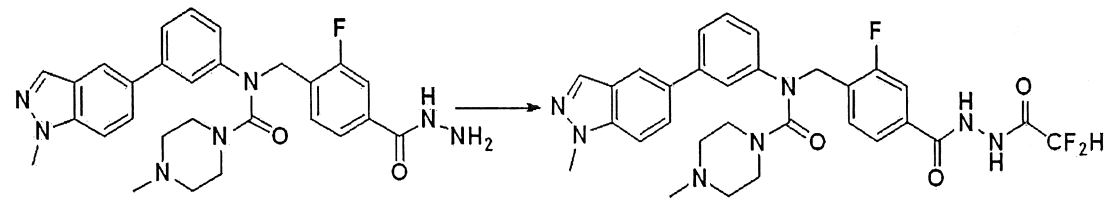
mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,060 g, 18,0%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,060 g, 0,116 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,113 ml, 2,327 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 17 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,057 g, 95,0%, dầu màu nâu).

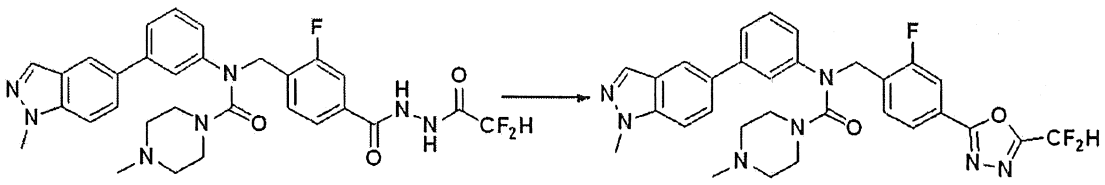
Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,057 g, 0,111 mmol) được sản xuất ở bước 2 và trietylamin (0,023 ml, 0,166 mmol) trong diclorometan (10 ml)

được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,012 ml, 0,099 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,049 g, 74,7%).

Bước 4: Hợp chất 21537



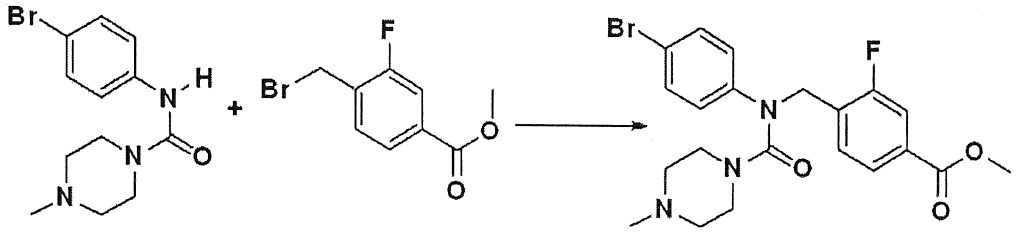
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,049 g, 0,083 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,030 g, 0,124 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(3-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 21,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 3H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,3

Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,42 (s, 4H), 2,37 (s, 4H), 2,30 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 576,4 (M^+ + 1).

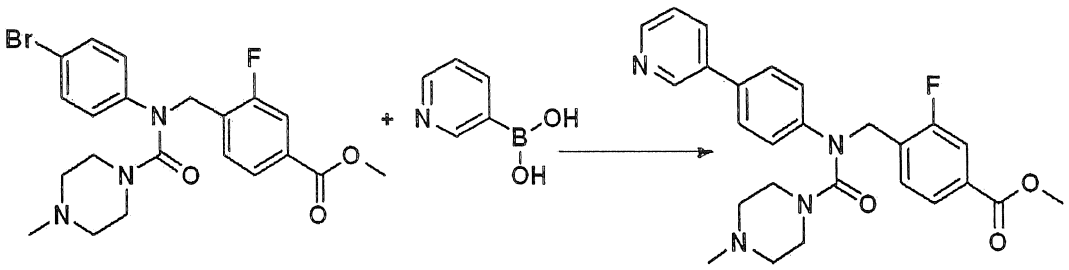
Ví dụ 195. Hợp chất 21540: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



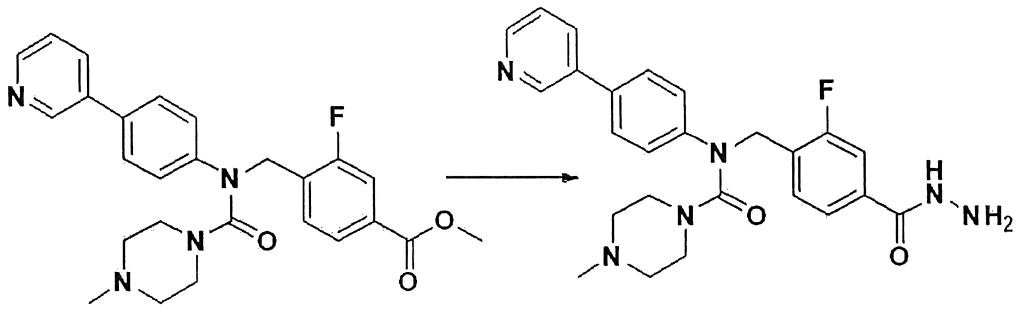
Dung dịch N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (2,000 g, 6,707 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,402 g, 10,061 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,823 g, 7,378 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,800 g, 89,9%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,428 g, 0,922 mmol), axit pyridin-3-yl boronic (0,113 g, 0,922 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,060 g, 0,092 mmol) và natri cacbonat (0,293 g, 2,765 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (10 ml)/nước (3 ml) được làm nóng ở 120°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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,255 g, 59,8%).

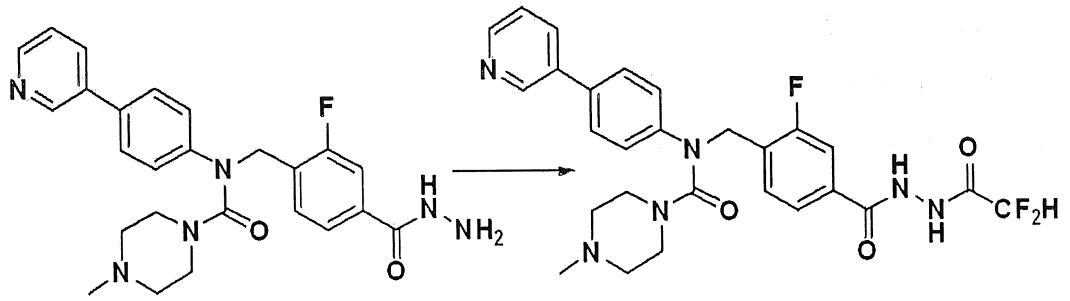
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,255 g, 0,551 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,521 ml, 11,026 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng

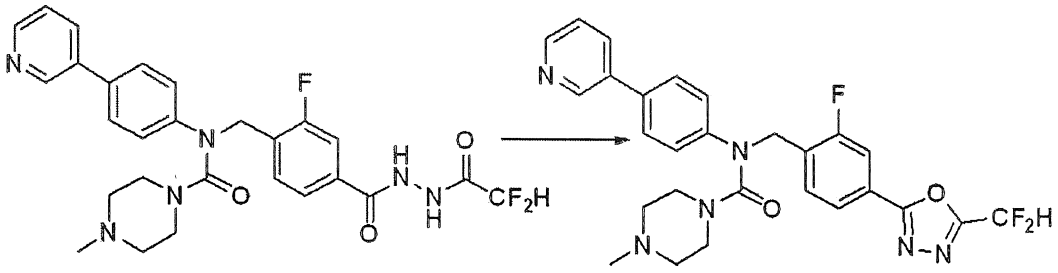
ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua 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 (0,251 g, 98,4%, dầu không màu).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,251 g, 0,543 mmol) được sản xuất ở bước 3, anhydrit difloaxetic (0,053 ml, 0,488 mmol) và trietylamin (0,113 ml, 0,814 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,276 g, 94,1%).

Bước 5: Hợp chất 21540

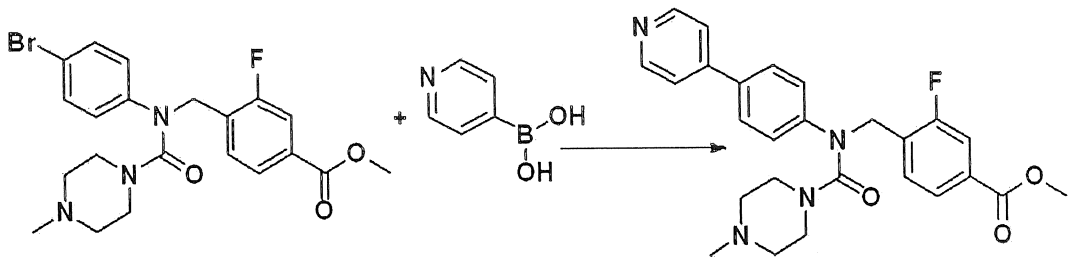


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,276 g, 0,511 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,183 g, 0,766 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,160 g, 60,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,56 (dd, 1H, J = 4,8, 1,6 Hz), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 5,01 (s, 2H), 3,32 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,26 - 2,20 (m, 7H)); LRMS(ES) m/z 523,1(M^++1).

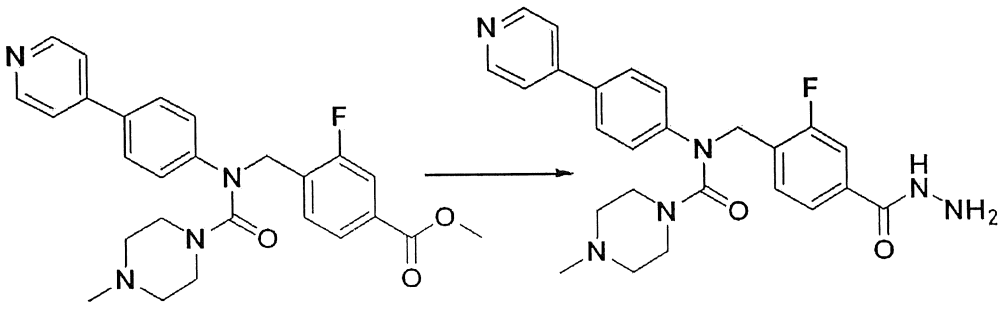
Ví dụ 196. Hợp chất 21541: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,495 g, 1,066 mmol), axit pyridin-4-yl boronic (0,131 g, 1,066 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,069 g, 0,107 mmol) và natri cacbonat (0,339 g, 3,198 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (10 ml)/nước (3 ml) được làm nóng ở 120°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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,371 g, 75,2%).

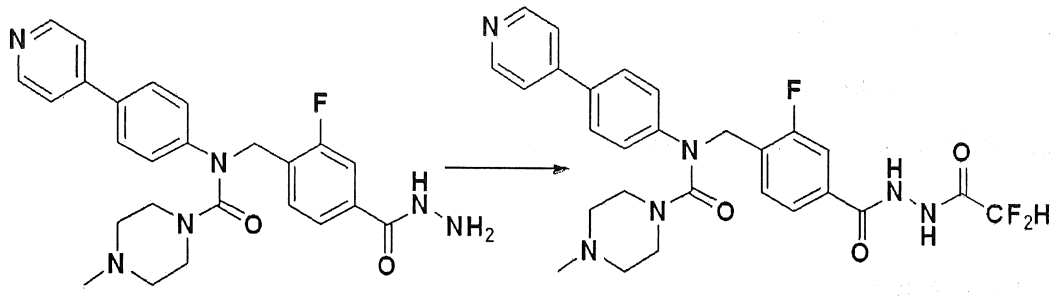
Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,371 g, 0,802 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,758 ml, 16,042 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng

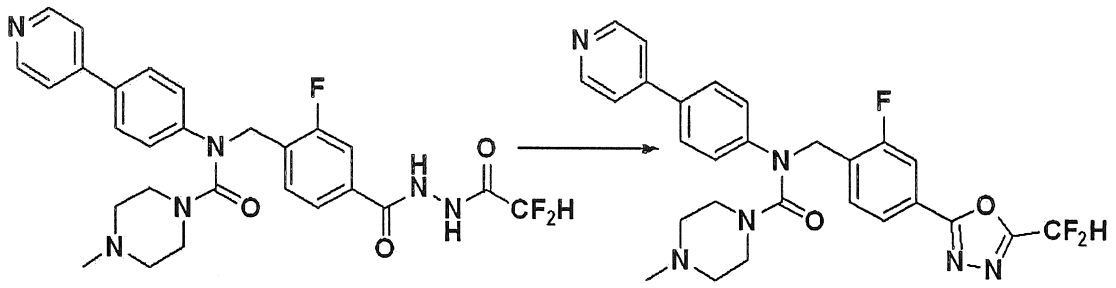
ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua 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 (0,275 g, 74,1%, dầu không màu).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,275 g, 0,595 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit difloaxetic (0,093 g, 0,535 mmol) và trietylamin (0,090 g, 0,892 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được 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 (0,310 g, 96,5%, dầu không màu).

Bước 4: Hợp chất 21541

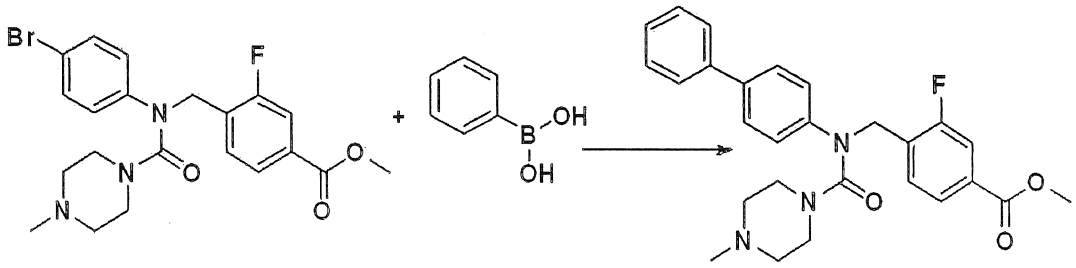


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,310 g, 0,573 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,205 g, 0,860 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,220 g, 73,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 - 8,63 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,03 (s, 2H), 3,33 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,28 - 2,24 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 523,1 (M^++1).

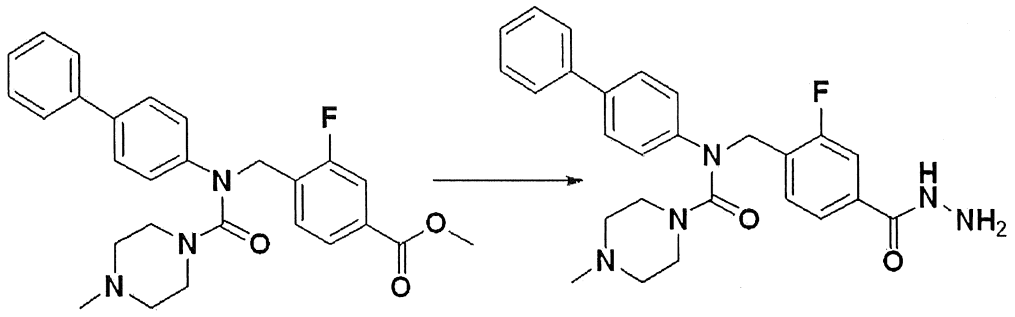
Ví dụ 197. Hợp chất 21542: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-bromophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,330 g, 0,711 mmol), axit phenyl boronic (0,087 g, 0,711 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,046 g, 0,071 mmol) và natri cacbonat (0,226 g, 2,132 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (10 ml)/nước (3 ml) được làm nóng ở 120°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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu nâu (0,240 g, 73,2%).

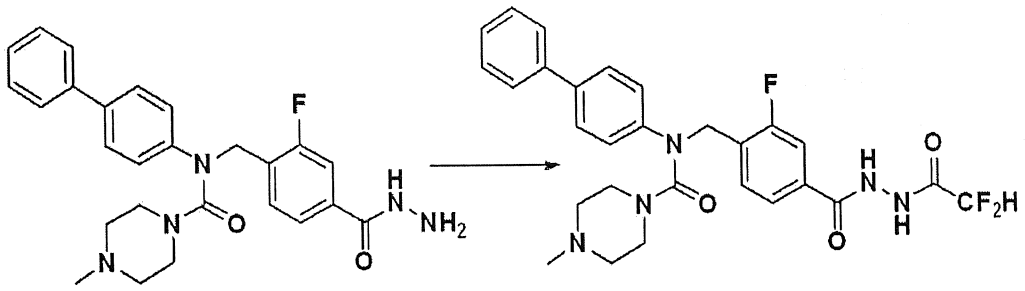
Bước 2: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,249 g, 0,539 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,510 ml, 10,790 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng

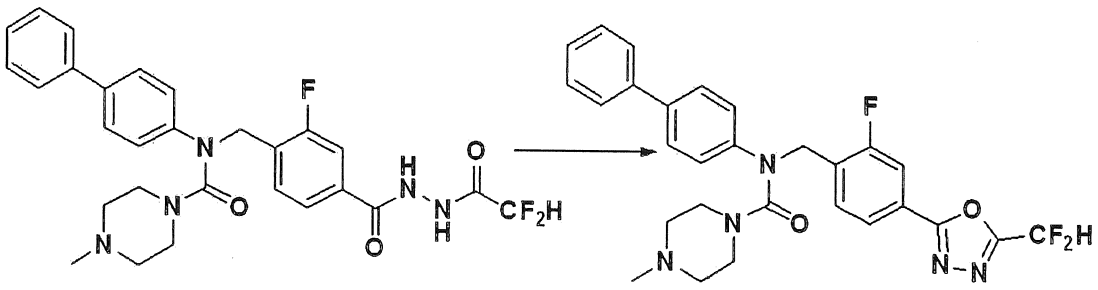
ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua 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 (0,218 g, 87,6%, dầu không màu).

Bước 3: N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,218 g, 0,472 mmol) được sản xuất ở bước 2, anhydrit difloaxetic (0,074 g, 0,425 mmol) và trietylamin (0,072 g, 0,708 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được 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 (0,220 g, 86,3%, dầu không màu).

Bước 4: Hợp chất 21542

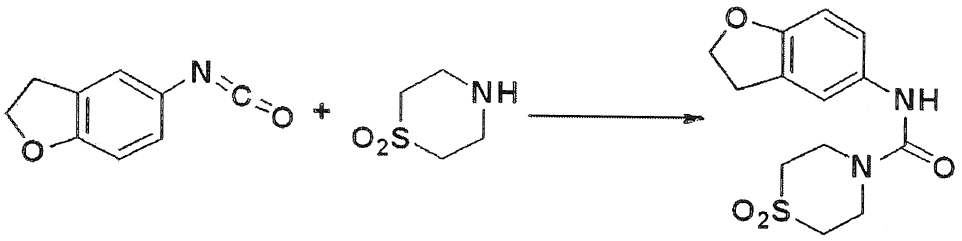


Hỗn hợp của N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,220 g, 0,408 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,146 g, 0,612 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được làm 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,160 g, 75,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 4H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 7,05 - 6,79 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,34 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,28 - 2,24 (m, 7H); LRMS(ES) m/z 523,1(M^++1).

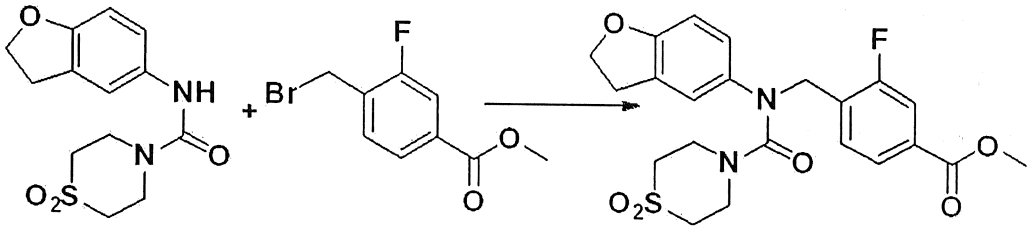
Ví dụ 198. Hợp chất 21543: N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



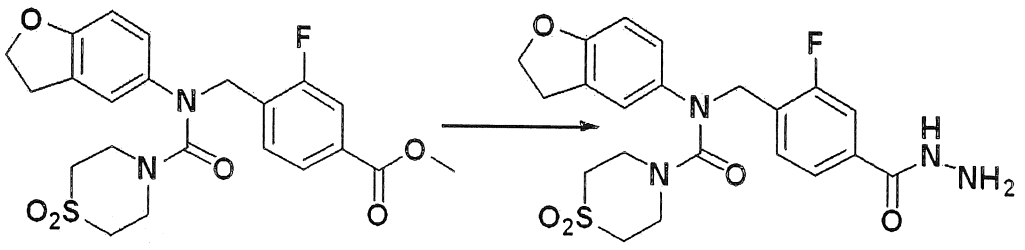
Dung dịch 5-isoxyanato-2,3-dihydrobenzofuran (1,000 g, 6,205 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,847 g, 6,267 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,780 g, 96,8%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



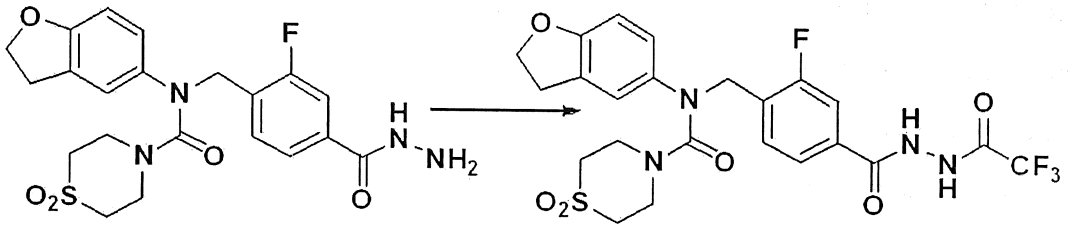
Dung dịch N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,250 g, 0,844 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,051 g, 1,265 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, Metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,211 g, 0,852 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,124 g, 31,8%).

Bước 3: N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,124 g, 0,268 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,253 ml, 5,362 mmol) trong etanol (5 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,119 g, 96,0%, chất rắn màu trắng).

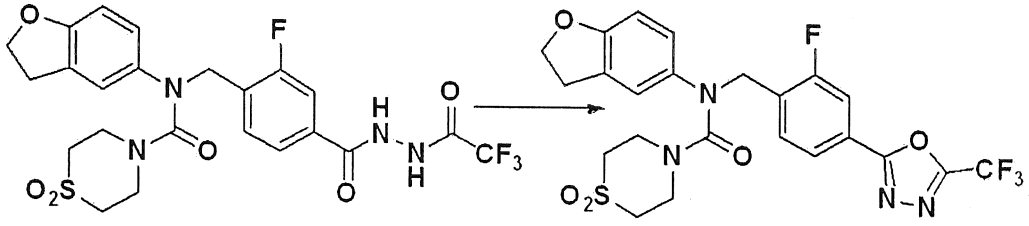
Bước 4: N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,059 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 và N,N-diisopropyletylamin (0,027 ml, 0,191 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,016 ml, 0,115 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết

bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,071 g, 99,7%).

Bước 5: Hợp chất 21543



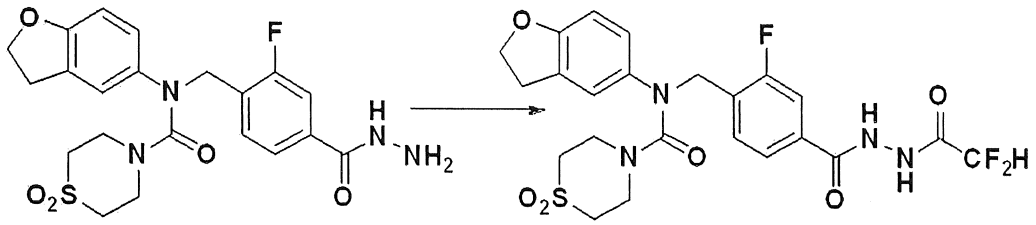
Hỗn hợp của N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,075 g, 0,134 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,048 g, 0,201 mmol) trong tetrahydrofuran (1 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,022 g, 29,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,85 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,76 - 3,68

(m, 4H), 3,20 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 2,83 - 2,75 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 541,3 (M^+ + 1).

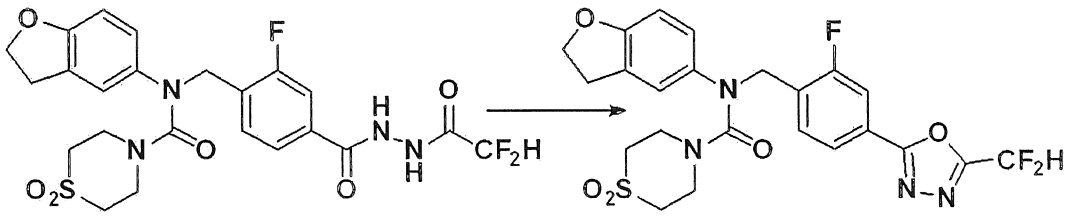
Ví dụ 199. Hợp chất 21544: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,059 g, 0,128 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 198 và N,N-diisopropyletylamin (0,027 ml, 0,191 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,012 ml, 0,115 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,058 g, 84,1%).

Bước 2: Hợp chất 21544

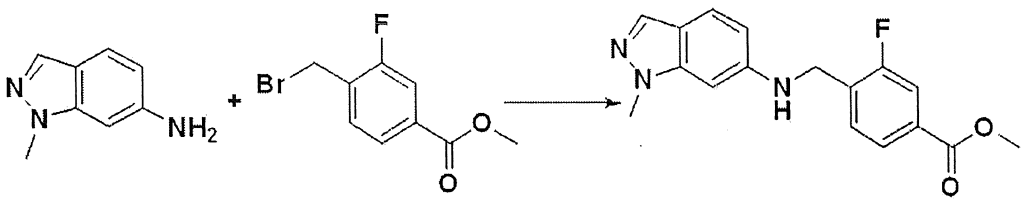


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,058 g, 0,107 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,038 g, 0,161 mmol) trong tetrahydrofuran (1 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,021 g, 36,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,05 - 6,77 (m, 3H), 6,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 3,76 - 3,68 (m, 4H), 3,19 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 2,83 - 2,75 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 523,19 (M^+ + 1).

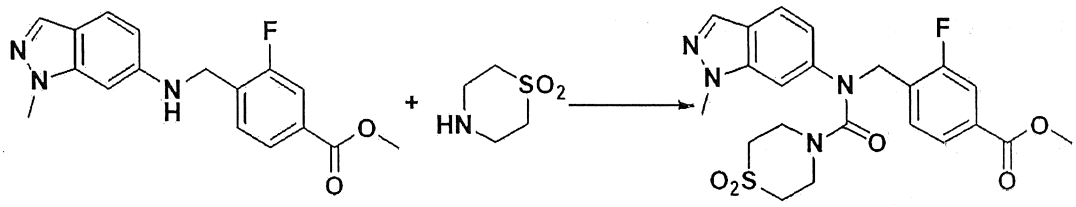
Ví dụ 200. Hợp chất 21545: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat



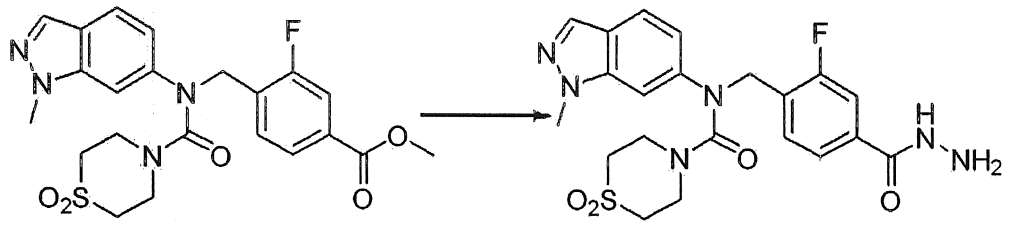
Dung dịch 1-metyl-1H-indol-6-amin (0,300 g, 1,214 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,254 ml, 1,457 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,303 g, 1,226 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,381 g, 100,0%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



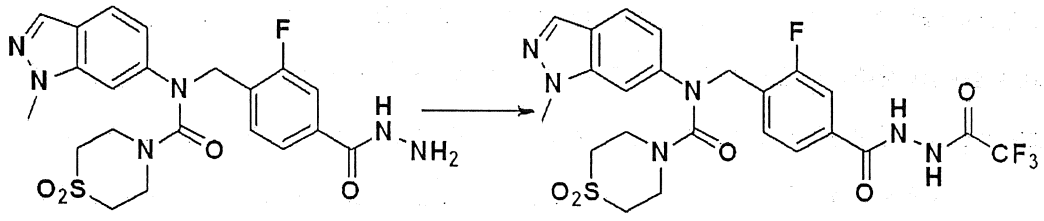
Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,380 g, 1,213 mmol) được sản xuất ở bước 1, triphosgen (0,396 g, 1,334 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,118 ml, 12,128 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,172 g, 1,273 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,400 g, 69,5%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Hỗn hợp của metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,400 g, 0,843 mmol) và hydrazin monohydrat (0,796 ml, 16,859 mmol) trong etanol (10 ml) 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,358 g, 89,5%).

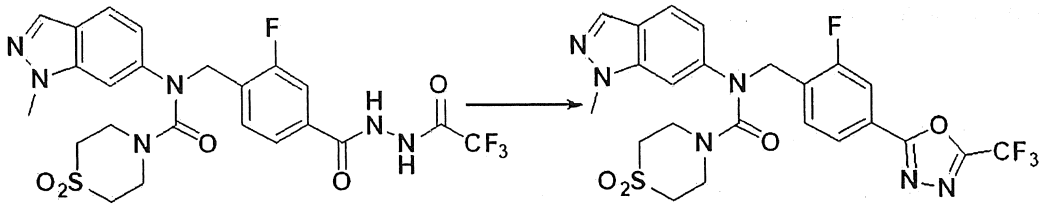
Bước 4: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,179 g, 0,377 mmol) được sản xuất ở bước 3 và N,N-diisopropyletylamin (0,078 ml, 0,566 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,047 ml, 0,340 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa

được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,214 g, 99,4%).

Bước 5: Hợp chất 21545



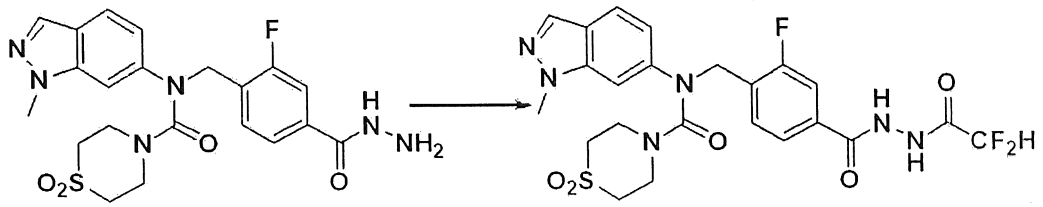
Hỗn hợp của N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,214 g, 0,375 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,134 g, 0,563 mmol) trong tetrahydrofuran (3 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 31,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 5,01 (s,

2H), 4,04 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 2,85 - 2,77 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 553,33 ($M^+ + 1$).

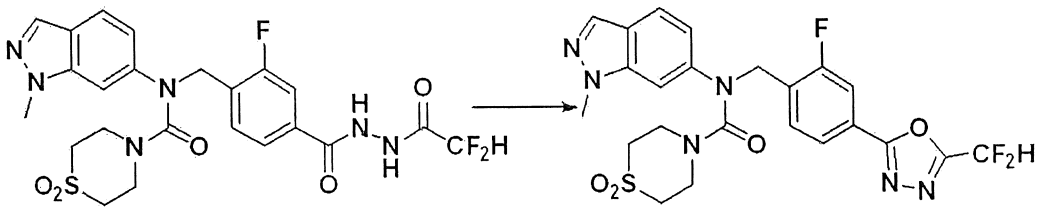
Ví dụ 201. Hợp chất 21546: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,179 g, 0,377 mmol) được sản xuất ở bước 3 của ví dụ 200 và N,N-diisopropyletylamin (0,078 ml, 0,566 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,037 ml, 0,340 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diisopropylete/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,209 g, 100,0%).

Bước 2: Hợp chất 21546

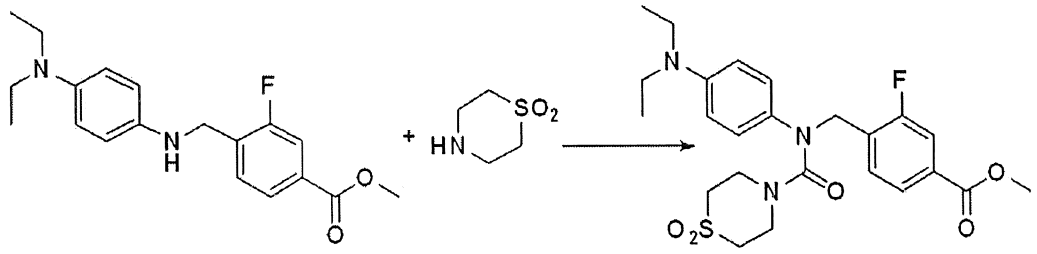


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,230 g, 0,416 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,149 g, 0,624 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,079 g, 35,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,05 - 6,76 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 2,85 - 2,77 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 535,28 (M^+ + 1).

Ví dụ 202. Hợp chất 21552: N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

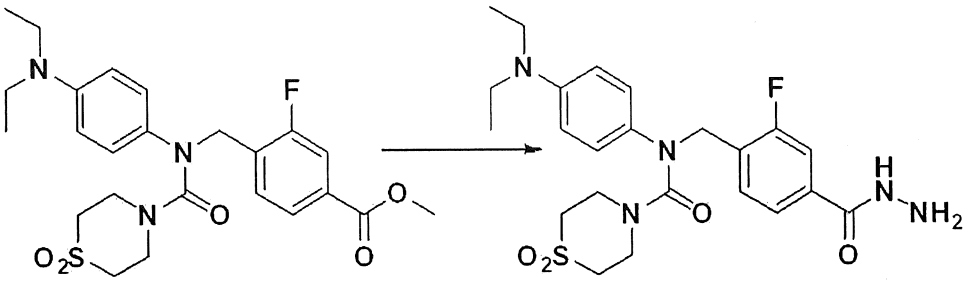
Bước 1: Metyl 4-((N-(4-(dietylamino)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((4-(dietylamino)phenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,330 g, 0,999 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,744 ml, 9,988 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,326 g, 1,099 mmol). Hỗn

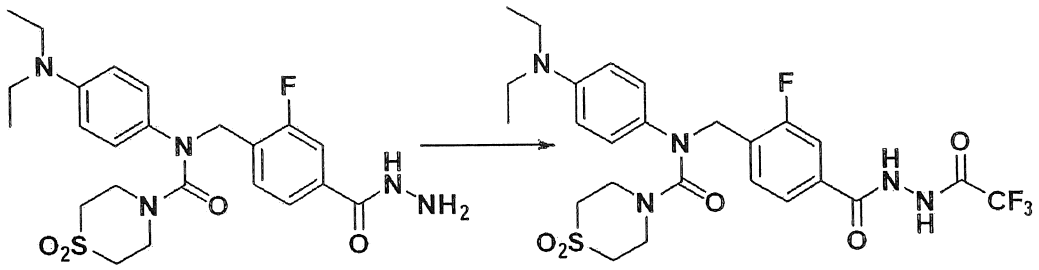
hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Thiomorpholin 1,1-dioxit (0,142 g, 1,049 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(4-(dietylamino)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,288 g, 58,7%).

Bước 2: N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



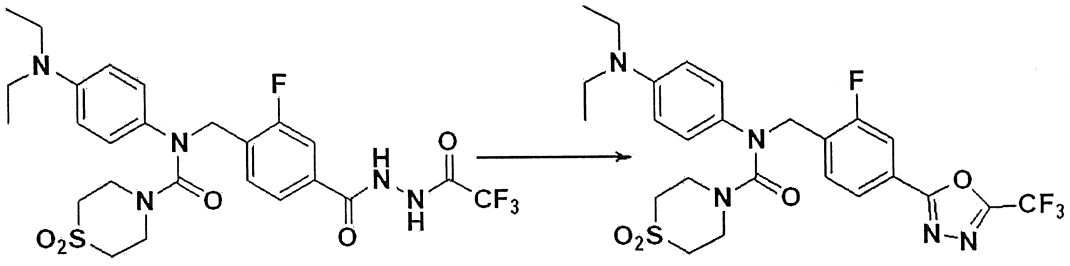
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(4-(dietylamino)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,288 g, 0,586 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,553 ml, 11,717 mmol) trong etanol (3 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được 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 (0,225 g, 78,1%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,112 g, 0,228 mmol) được sản xuất ở bước 2 và N,N-diisopropyletylamin (0,060 ml, 0,342 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,029 ml, 0,205 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,103 g, 76,9%).

Bước 4: Hợp chất 21552



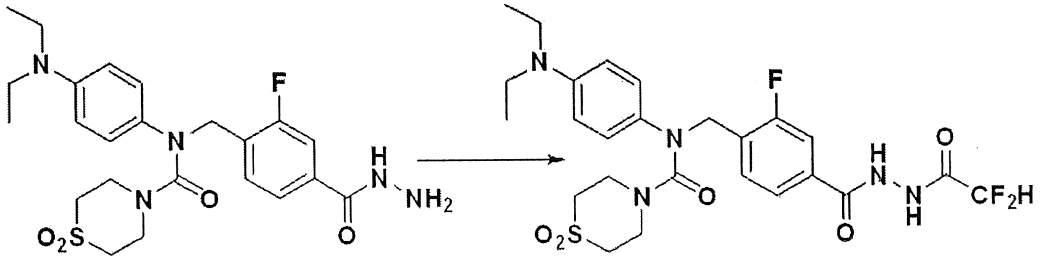
Hỗn hợp của N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,110 g, 0,187 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,067 g, 0,281 mmol) trong tetrahydrofuran (1 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,061 g, 57,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,60 - 6,53 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 4H), 3,36 - 3,29 (m, 4H), 2,78 - 2,73 (m, 4H), 1,19 - 1,11 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 570,24 (M^+ + 1).

Ví dụ 203. Hợp chất 21553: N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

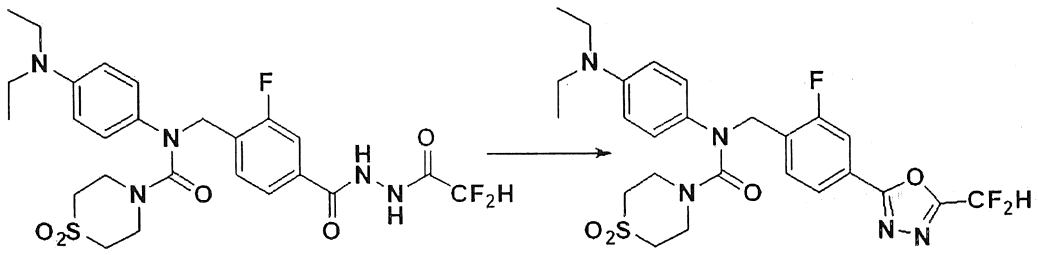
Bước 1: N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,112 g, 0,228 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 202 và N,N-diisopropyletylamin (0,060 ml, 0,342 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,022 ml, 0,205 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,106 g, 81,7%).

Bước 2: Hợp chất 21553



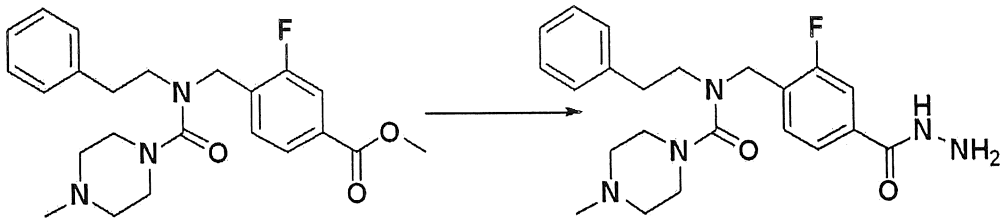
Hỗn hợp của N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,106 g, 0,186 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,067 g, 0,279 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(dietylamino)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,048 g, 46,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,06 - 6,76 (m, 3H), 6,60 - 6,53 (m, 1H),

4,83 (s, 2H), 3,77 - 3,72 (m, 4H), 3,37 - 3,27 (m, 4H), 2,77 - 2,72 (m, 4H), 1,15 (t, 6H, J = 7,0 Hz); LRMS (ES) m/z 552,07 (M^+ + 1).

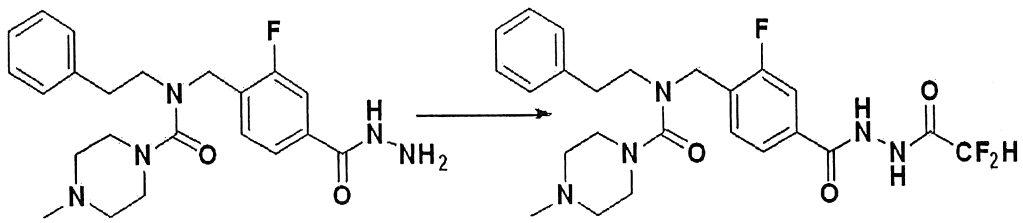
Ví dụ 204. Hợp chất 21554: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenetylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenetylpiperazin-1-cacboxamit



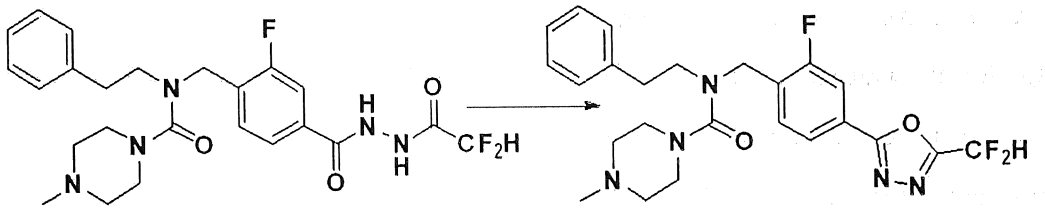
Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-propylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,178 g, 0,430 mmol) và hydrazin monohydrat (0,203 ml, 4,300 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenetylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,104 g, 58,3%).

Bước 2: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenetylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-phenetylpiperazin-1-cacboxamit (0,104 g, 0,251 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,069 ml, 0,502 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,031 ml, 0,251 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,120 g, 97,4%, bọt màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 21554



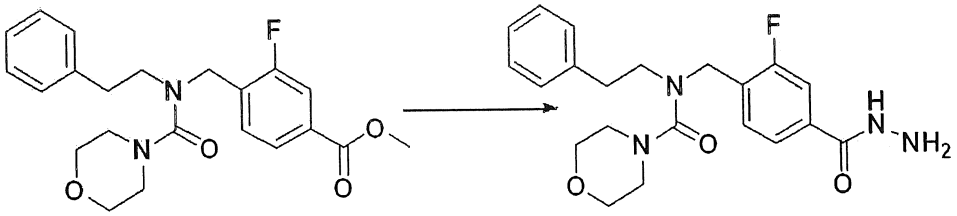
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenetylpiperazin-1-cacboxamit (0,120 g, 0,244 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,087 g, 0,366 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-phenetylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,038 g, 32,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,77 (m, 2H), 7,43 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,51 (s, 2H),

3,37 (dd, 2H, J = 8,4, 6,5 Hz), 3,30 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 2,89 (dd, 2H, J = 8,3, 6,5 Hz), 2,46 (s, 4H), 2,36 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 474,4 (M^+ + H).

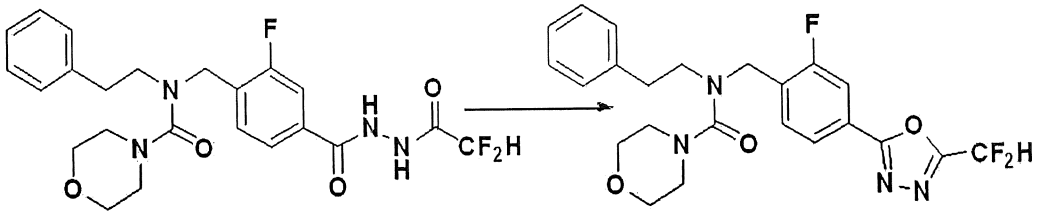
Ví dụ 205. Hợp chất 21555: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenetylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenetylmorpholin-4-cacboxamit



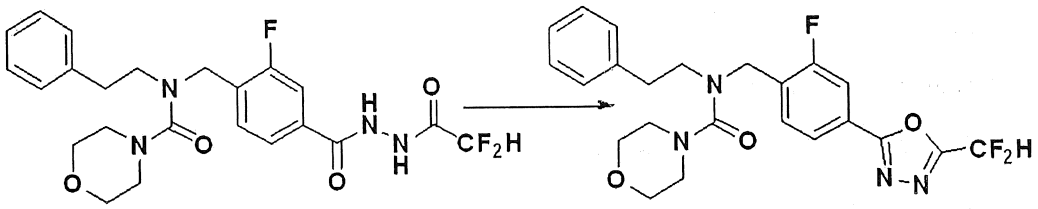
Metyl 3-flo-4-((N-phenetylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,149 g, 0,373 mmol) và hydrazin monohydrat (0,176 ml, 3,728 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenetylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,099 g, 66,0%).

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenetylmorpholin-4-cacboxamit (0,099 g, 0,246 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,068 ml, 0,492 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,031 ml, 0,246 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,110 g, 93,5%, bọt màu vàng),

Bước 3: Hợp chất 21555

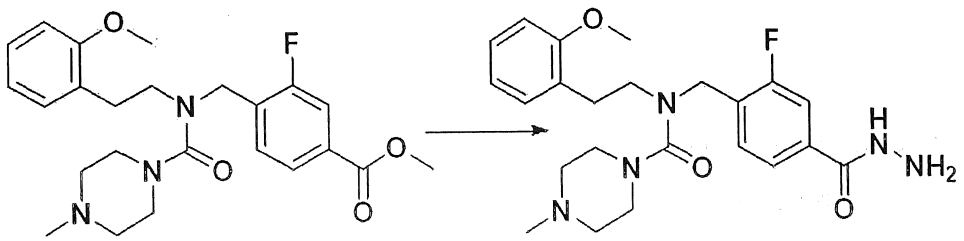


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenetylmorpholin-4-cacboxamit (0,110 g, 0,230 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,082 g, 0,345 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenetylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,041 g, 38,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,43 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,51 (s, 2H), 3,62 (m, 5H), 3,38 (dd, 2H, J = 8,4, 6,5 Hz), 3,22 - 3,13 (m, 4H), 2,89 (dd, 2H, J = 8,3, 6,4 Hz); LRMS (ESI) m/z 461,0 (M^+ + H).

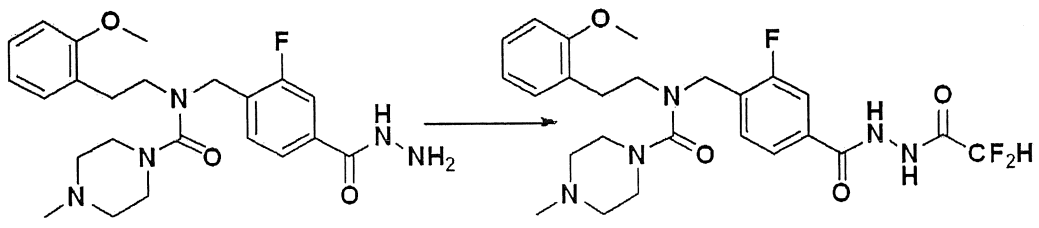
Ví dụ 206. Hợp chất 21556: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



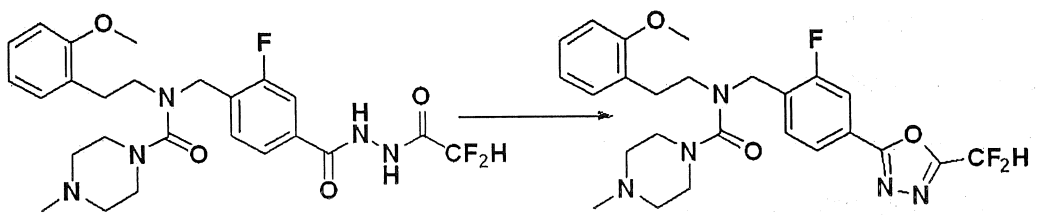
Metyl 4-((N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,073 g, 0,164 mmol) và hydrazin monohydrat (0,078 ml, 1,641 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu nâu (0,024 g, 32,4%).

Bước 2: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,024 g, 0,053 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,015 ml, 0,106 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,007 ml, 0,053 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,025 g, 90,1%, bọt màu nâu).

Bước 3: Hợp chất 21556



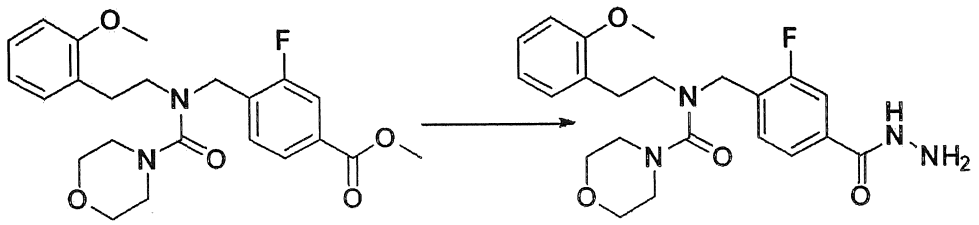
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,025 g, 0,048 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,017 g, 0,072 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,004 g, 15,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,77 (m, 2H), 7,47 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21 (td, 1H, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 7,4, 1,7 Hz), 7,06 - 6,76 (m, 3H),

4,56 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (m, 4H), 2,90 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,52 (s, 4H), 2,41 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 504,08 (M^+ + H).

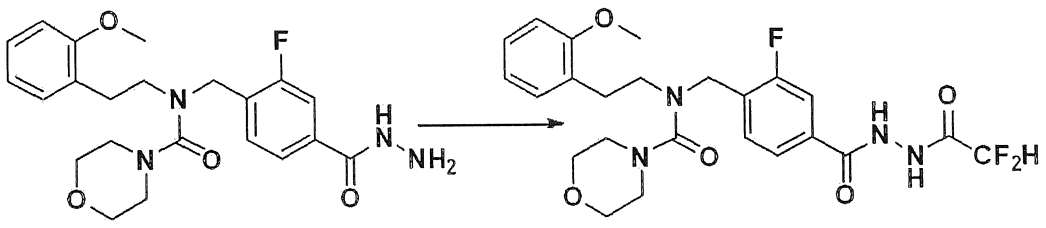
Ví dụ 207. Hợp chất 21557: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamit



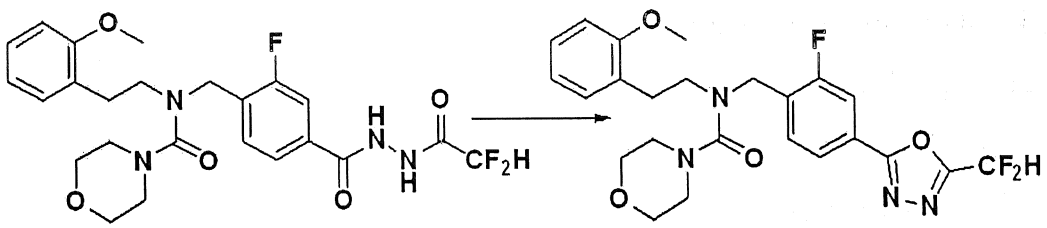
Metyl 3-flo-4-((N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,073 g, 0,168 mmol) và hydrazin monohydrat (0,080 ml, 1,684 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,031 g, 43,0%).

Bước 2: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamit (0,031 g, 0,072 mmol) được sản xuất ở bước 1 và trietylamin (0,020 ml, 0,145 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,009 ml, 0,072 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,035 g, 95,0%, bọt màu nâu).

Bước 3: Hợp chất 21557



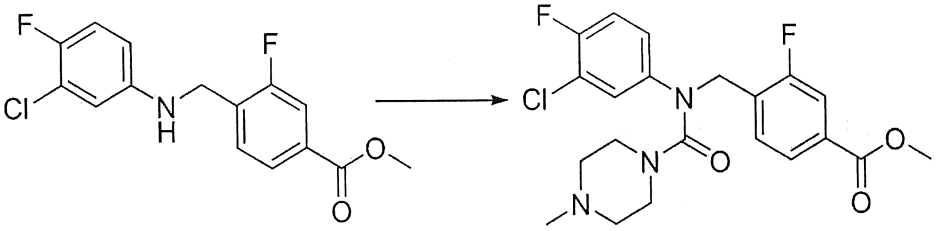
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamit (0,035 g, 0,069 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,025 g, 0,103 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-

(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-methoxyphenetyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,029 g, 86,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,48 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,05 - 6,76 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 4H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 2,96 - 2,87 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 491,0 (M^+ + H).

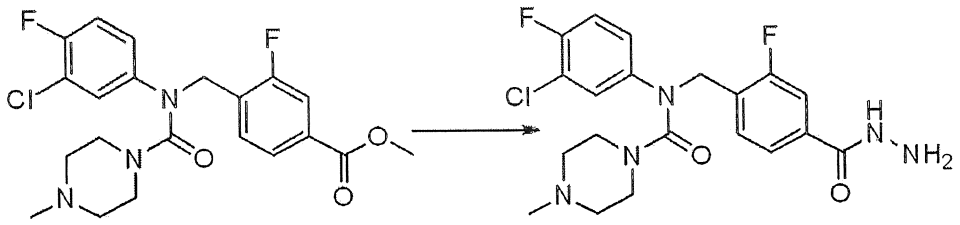
Ví dụ 208. Hợp chất 21564: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



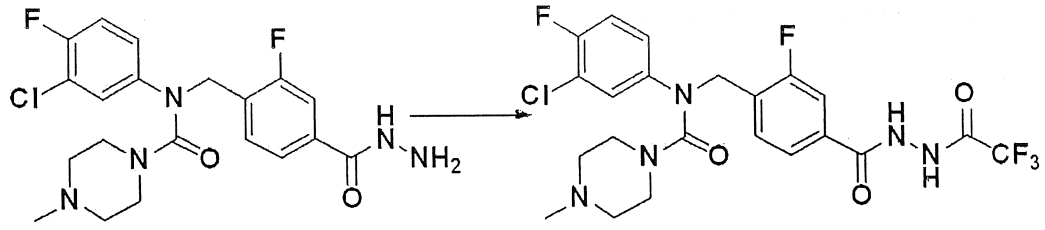
Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,200 g, 0,642 mmol), 1-metylpiperazin (0,072 ml, 0,648 mmol), triphosgen (0,209 g, 0,706 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,118 ml, 6,416 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,244 g, 86,8%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,244 g, 0,557 mmol) được sản xuất ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,526 ml, 11,145 mmol) trong etanol (2 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được 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 (0,240 g, 98,4%, chất rắn màu trắng).

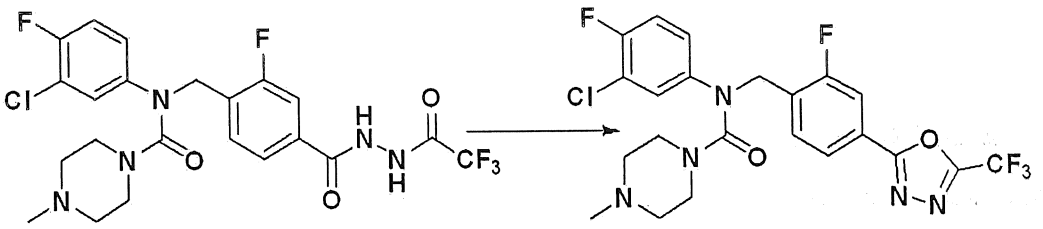
Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,120 g, 0,274 mmol) được sản xuất ở bước 2 và N,N-diisopropyletylamin (0,072 ml, 0,411 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,035 ml, 0,247 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong

muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,146 g, 99,8%).

Bước 4: Hợp chất 21564

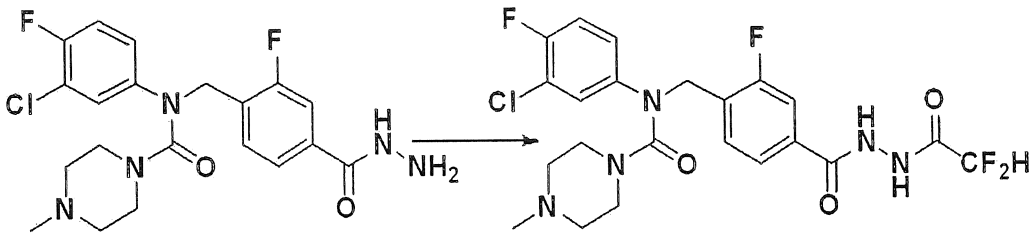


Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,146 g, 0,273 mmol) được sản xuất ở bước 3 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,098 g, 0,410 mmol) trong diclorometan (10 ml) được làm 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,058 g, 41,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,41 - 3,27 (m, 4H), 2,33 - 2,30 (d, 4H); LRMS (ES) m/z 516,3 (M^+ + 1).

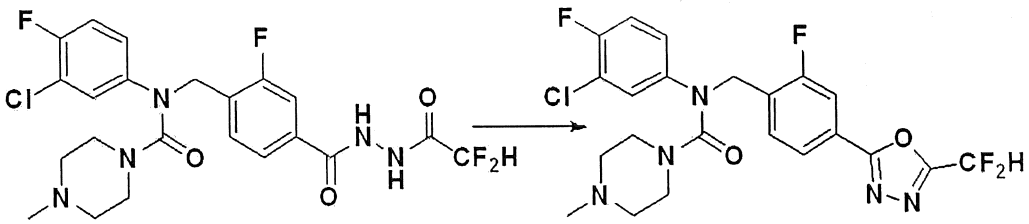
Ví dụ 209. Hợp chất 21565: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

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



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,120 g, 0,274 mmol) được sản xuất ở bước 2 của ví dụ 208 và N,N-diisopropyletylamin (0,072 ml, 0,411 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (0,027 ml, 0,247 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,029 g, 20,5%).

Bước 2: Hợp chất 21565



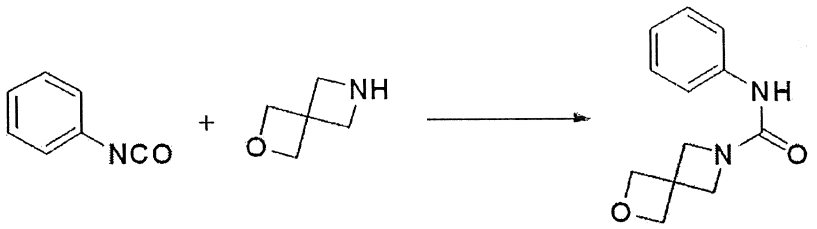
Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 0,582 mmol) được sản xuất ở bước 1 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,208 g, 0,872 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được làm 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng

diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,073 g, 25,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 7,9, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,2, 1,7 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,05 - 6,76 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 4H), 2,41 - 2,36 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 498,12 (M^+ + 1).

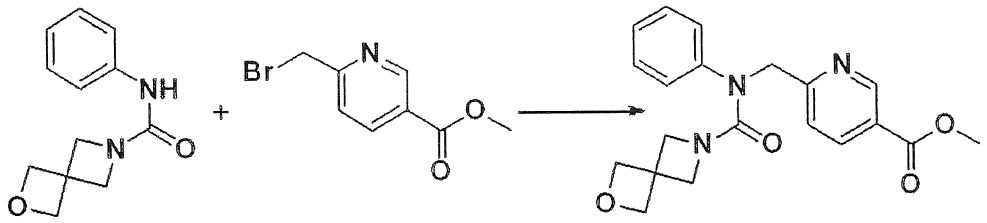
Ví dụ 210. Hợp chất 21566: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit

Bước 1: N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



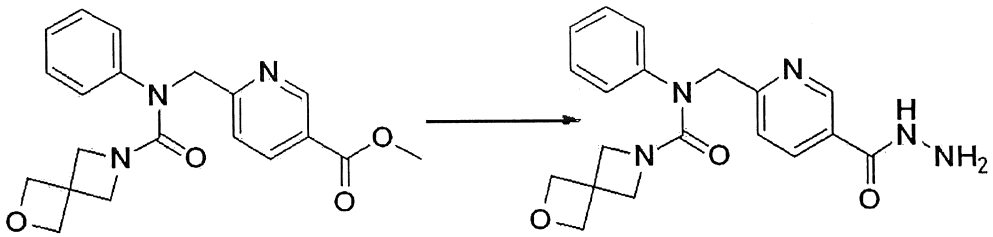
Dung dịch isoxyanatobenzen (0,300 g, 2,518 mmol) và 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (0,250 g, 2,518 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,400 g, 72,8%).

Bước 2: Metyl 6-((N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,300 g, 1,375 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,055 g, 1,375 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,316 g, 1,375 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 6-((N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,426 g, 84,4%).

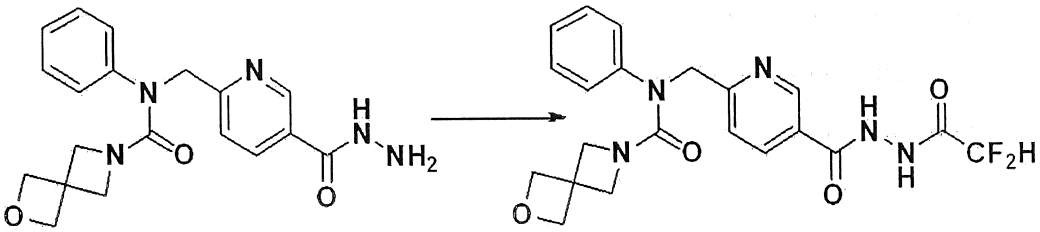
Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



Metyl 6-((N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,326 g, 0,887 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,419 ml, 8,873 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để

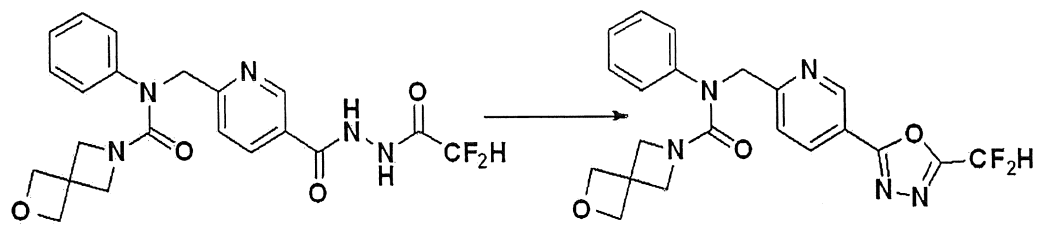
loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,036 g, 11,0%).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,036 g, 0,098 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,027 ml, 0,196 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,012 ml, 0,098 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,042 g, 96,2%, dầu màu nâu).

Bước 5: Hợp chất 21566



N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,042 g, 0,094 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,034 g, 0,141 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenyl-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,039 g, 96,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 4,62 (s, 4H), 3,74 (s, 4H); LRMS (ESI) m/z 428,07 (M^+ + H).

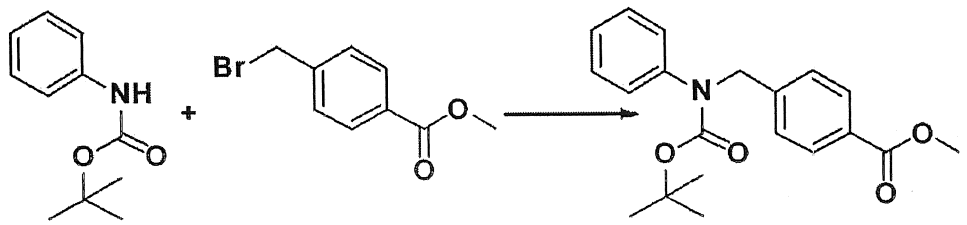
Ví dụ 211. Hợp chất 21568: Tert-butyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamat

Bước 1: Tert-butyl phenylcacbamat

Dung dịch anilin (2,941 ml, 32,213 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (8,437 g, 38,656 mmol) và kali cacbonat (5,342 g, 38,656 mmol) trong tetrahydrofuran (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, Sản phẩm cô đặc được pha loãng với etyl axetat (50 ml) và hexan

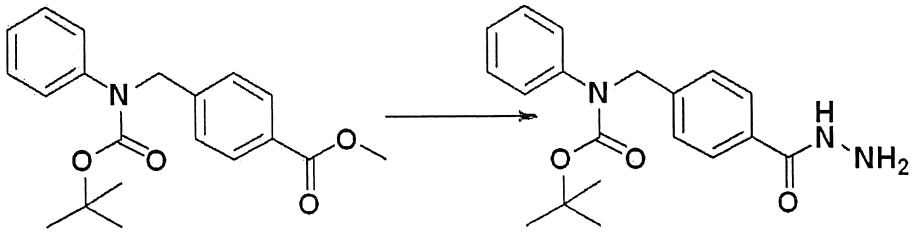
(50 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl phenylcacbamat product dưới dạng chất rắn màu trắng (3,560 g, 57,2%).

Bước 2: Metyl 4-(((tert-butoxycacbonyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch tert-butyl phenylcacbamat (1,700 g, 8,797 mmol) trong N,N-dimetylformamit (80 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,422 g, 10,556 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, Metyl 4-(bromometyl)benzoat (2,418 g, 10,556 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((tert-butoxycacbonyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (3,003 g, 100,0%).

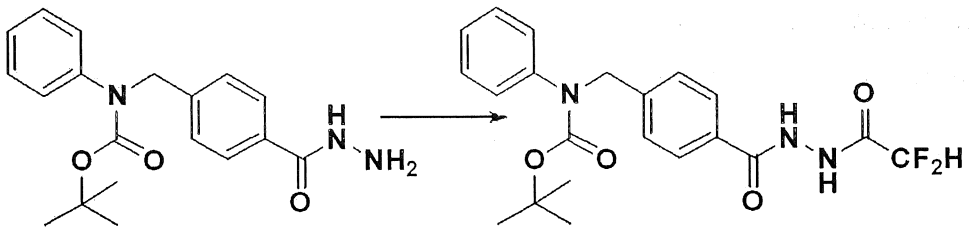
Bước 3: Tert-butyl (4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamat



Hỗn hợp của metyl 4-(((tert-butoxycacbonyl)(phenyl)amino)metyl)benzoat (3,000 g, 8,787 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (8,300 ml,

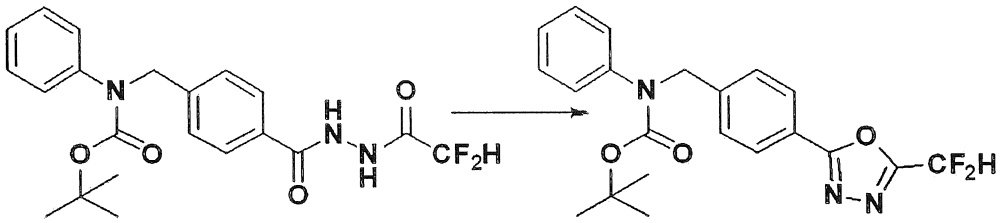
175,742 mmol) trong etanol (10 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl (4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (3,000 g, 100,0%).

Bước 4: Tert-butyl (4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamat



Dung dịch tert-butyl (4-(hydrazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamat (3,000 g, 8,787 mmol) được sản xuất ở bước 3 và N,N-diisopropyletylamin (2,296 ml, 13,181 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit difloaxetic (1,147 ml, 10,545 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl (4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (3,687 g, 100,0%).

Bước 5: Hợp chất 21568

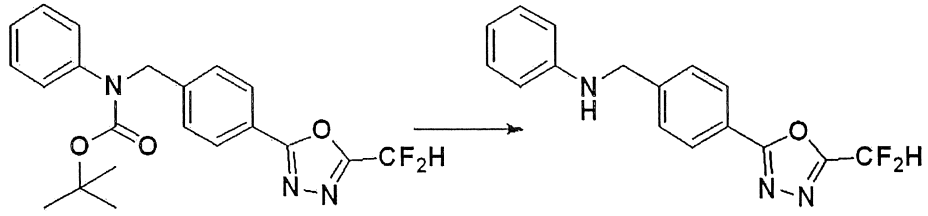


Hỗn hợp của tert-butyl (4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamat (3,680 g, 8,774 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 3,136 g, 13,161 mmol) trong tetrahydrofuran (100 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,070 g, 58,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 6,91 (t, 1H, *J* =51,7 Hz), 4,91 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

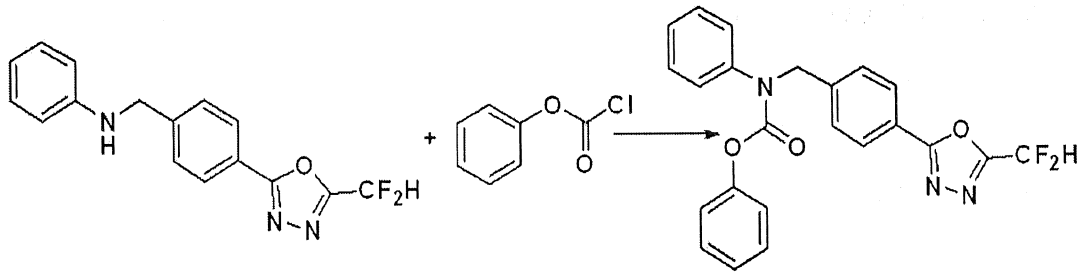
Ví dụ 212. Hợp chất 21569: Phenyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamat

Bước 1: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)anilin



Hỗn hợp của tert-butyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamat (2,000 g, 4,982 mmol) được sản xuất ở ví dụ 210 và axit trifloaxetic (3,815 ml, 49,824 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)anilin dưới dạng dầu không màu (0,254 g, 16,9%).

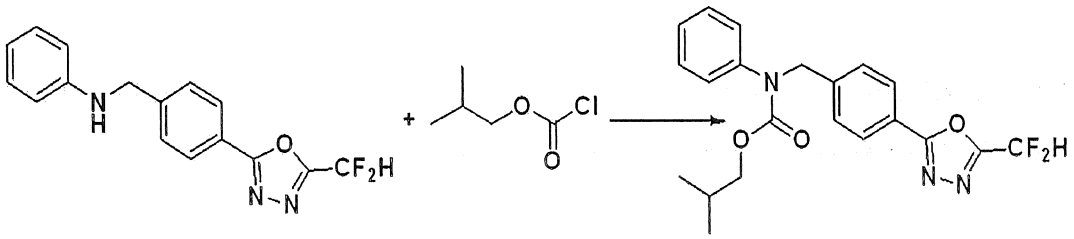
Bước 2: Hợp chất 21569



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)anilin (0,050 g, 0,166 mmol) được sản xuất ở bước 1 và kali cacbonat (0,034 g, 0,249 mmol) trong axetonitril (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với phenyl cacbonocloridat (0,025 ml, 0,199 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn phenyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,042 g, 60,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,19 (m, 4H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 422,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 213. Hợp chất 21570: Isobutyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamat

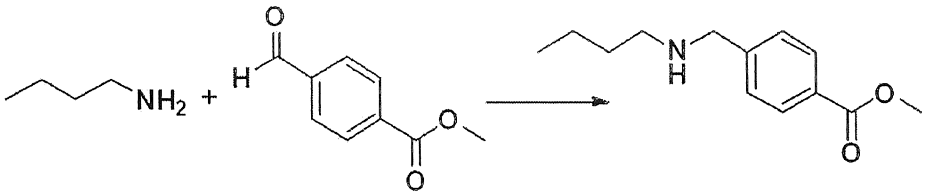


Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)anilin (0,050 g, 0,166 mmol) được sản xuất ở bước 1 của ví dụ 212 và kali cacbonat (0,034 g, 0,249 mmol) trong axetonitril (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với isobutyl cacbonocloridat (0,027 g, 0,199 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được hợp chất mong muốn isobutyl (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 61,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 - 8,01 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 6,90 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 0,81 (d, 6H, J = 6,7 Hz); LRMS (ES) m/z 402,3 (M^+ + 1).

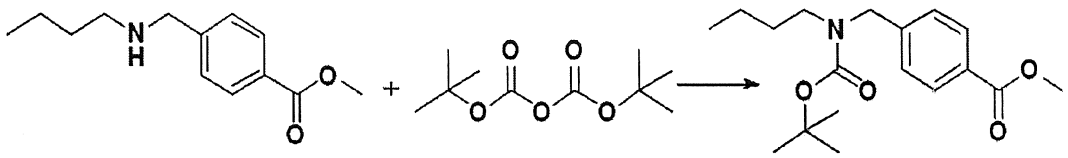
Ví dụ 214. Hợp chất 21576: 1-Butyl-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-phenylure

Bước 1: Metyl 4-((butylamino)metyl)benzoat



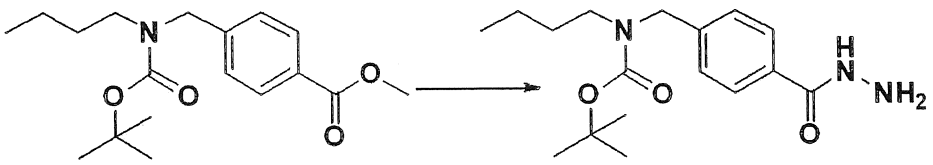
Dung dịch butan-1-amin (0,500 g, 6,836 mmol) và metyl 4-formylbenzoat (1,122 g, 6,836 mmol) trong diclorometan (50 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với natri triaxetoxyborohydrua (1,594 g, 7,520 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-((butylamino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,826 g, 54,6%).

Bước 2: Metyl 4-(((tert-butoxycacbonyl)(butyl)amino)metyl)benzoat



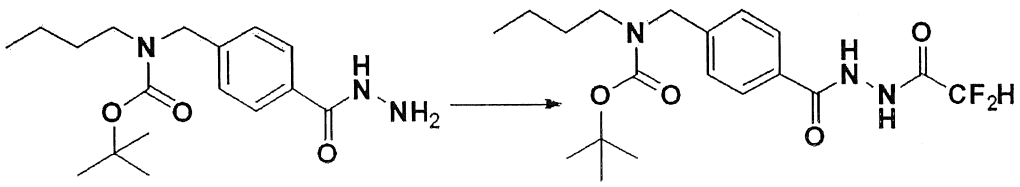
Dung dịch metyl 4-((butylamino)metyl)benzoat (0,483 g, 2,183 mmol) được sản xuất ở bước 1, di-tert-butyl dicacbonat (0,476 g, 2,183 mmol) và trietylamin (0,453 ml, 3,274 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 4-(((tert-butoxycacbonyl)(butyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,531 g, 75,7%).

Bước 3: Tert-butyl butyl(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)cacbamat



Metyl 4-(((tert-butoxycacbonyl)(butyl)amino)metyl)benzoat (0,180 g, 0,560 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,264 ml, 5,600 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl butyl(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)cacbamat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,179 g, 99,2%).

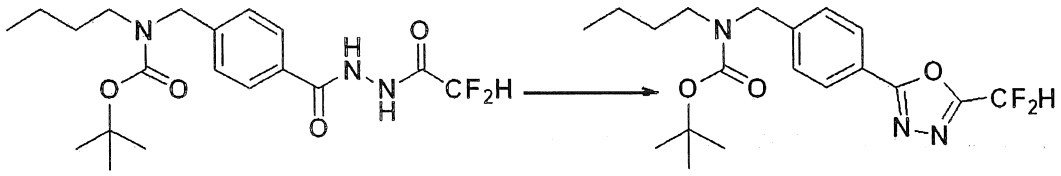
Bước 4: Tert-butyl butyl(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamat



Dung dịch tert-butyl butyl(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)cacbamat (0,178 g, 0,554 mmol) được sản xuất ở bước 3 và trietylamin (0,153 ml, 1,108 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit difloaxetic (0,080 ml, 0,554 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và

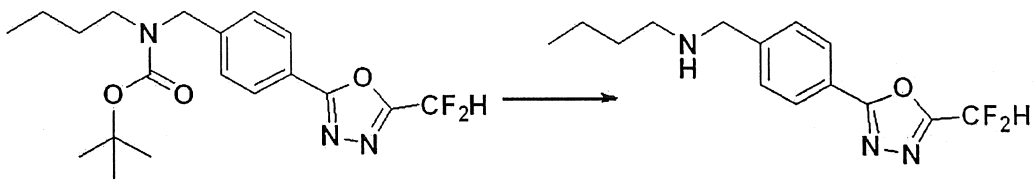
lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,198 g, 89,5%, dầu màu vàng).

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



Tert-butyl butyl(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamat (0,198 g, 0,496 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,177 g, 0,744 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn tert-butyl butyl(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamat dưới dạng dầu không màu (0,150 g, 79,3%).

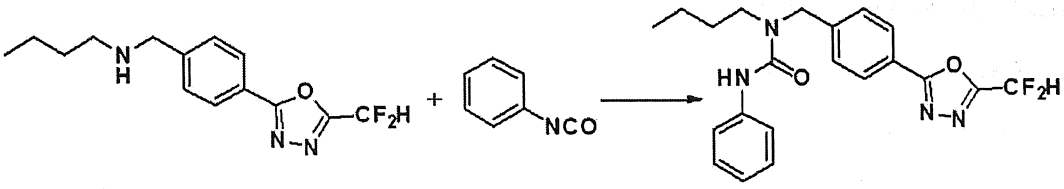
Bước 6: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)butan-1-amin



Dung dịch tert-butyl butyl(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamat (0,150 g, 0,393 mmol) được sản xuất ở bước 5 và axit trifloaxetic (0,301 ml, 3,933 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để

loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)butan-1-amin dưới dạng bọt màu trắng (0,107 g, 96,9%).

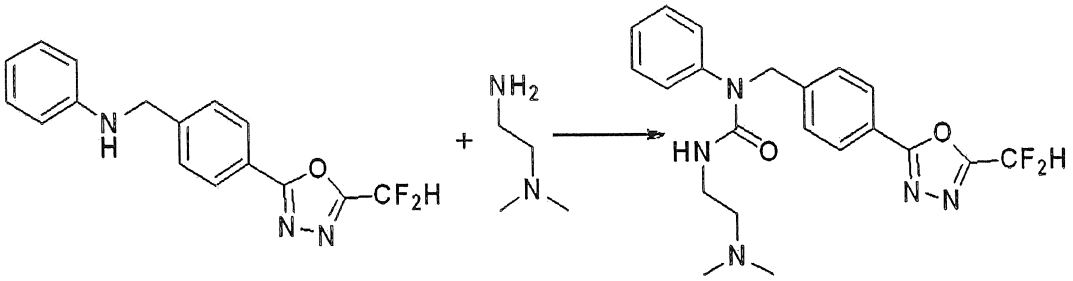
Bước 7: Hợp chất 21576



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)butan-1-amin (0,108 g, 0,383 mmol) được sản xuất ở bước 1 và isoxyanatobenzen (0,046 g, 0,383 mmol) trong dietylete (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn 1-butyl-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,034 g, 22,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,07 - 6,74 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz); LRMS (ESI) m/z 401,2 (M^+ + H).

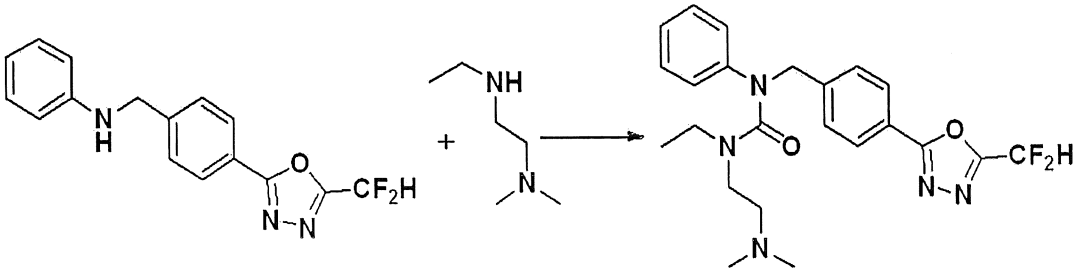
Ví dụ 215. Hợp chất 21577: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-(dimetylamino)etyl)-1-phenylure



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)anilin (0,030 g, 0,100 mmol) được sản xuất ở bước 1 của ví dụ 212 và N,N-diisopropyletylamin (0,104 ml, 0,597 mmol) trong diclorometan (1 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,015 g, 0,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (0,010 g, 0,110 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-(dimetylamino)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,030 g, 73,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,47 - 7,27 (m, 5H), 7,12 (dt, 2H, J = 7,0, 1,4 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 51,8, 1,2 Hz), 4,95 (s, 2H), 3,40 (q, 2H, J = 5,6 Hz), 2,56 (s, 2H), 2,30 (d, 6H, J = 15,2 Hz); LRMS (ESI) m/z 416,1 (M^+ + H).

Ví dụ 216. Hợp chất 21578: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-(dimetylamino)etyl)-3-etyl-1-phenylure

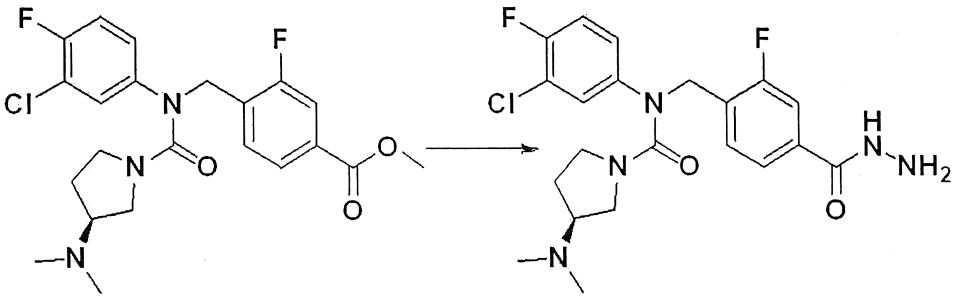


Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)anilin (0,030 g, 0,100 mmol) được sản xuất ở bước 1 của ví dụ 212 và N,N-diisopropyletylamin (0,104 ml, 0,597 mmol) trong diclorometan (1 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,015 g, 0,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, N1-etyl-N2,N2-dimetyletan-1,2-diamin (0,013 g, 0,110 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-(dimetylamino)etyl)-3-etyl-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,021 g, 47,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 51,8 Hz), 4,84 (s, 2H), 3,38 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,12 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,49 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz); LRMS (ESI) m/z 444,1 (M^+ + H).

Ví dụ 217. Hợp chất 21583: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit

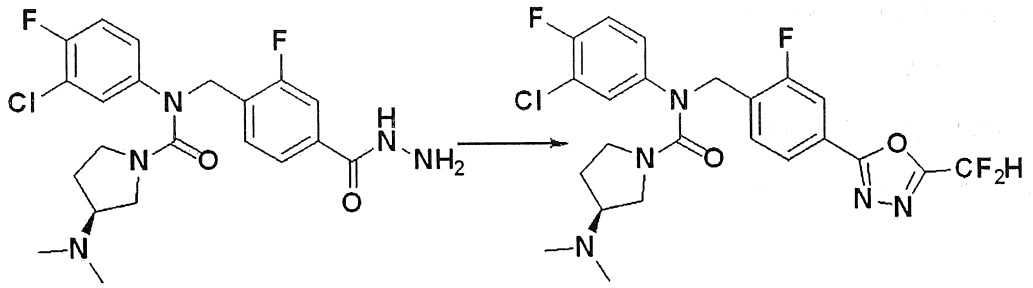
Bước 1: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl (S)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,322 g, 0,713 mmol)

và hydrazin monohydrat (0,673 ml, 14,251 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được 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 (0,222 g, 68,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Hợp chất 21583

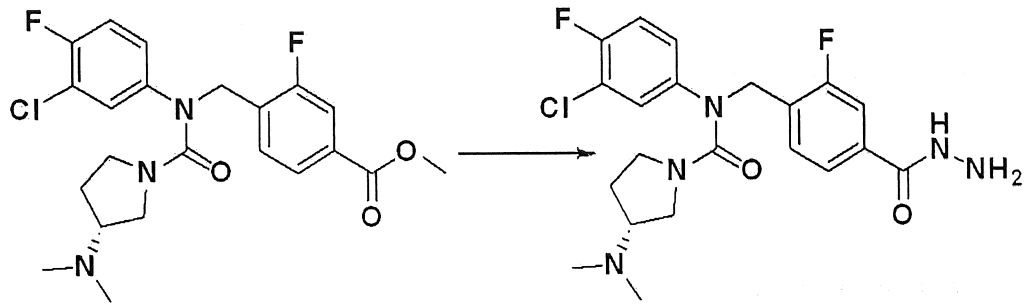


Dung dịch (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,222 g, 0,491 mmol) được sản xuất ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (0,128 ml, 0,737 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,064 ml, 0,590 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,134 g, 51,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 7,01 - 6,75 (m, 2H), 4,94 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,83 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 512,4 (M^+ + 1).

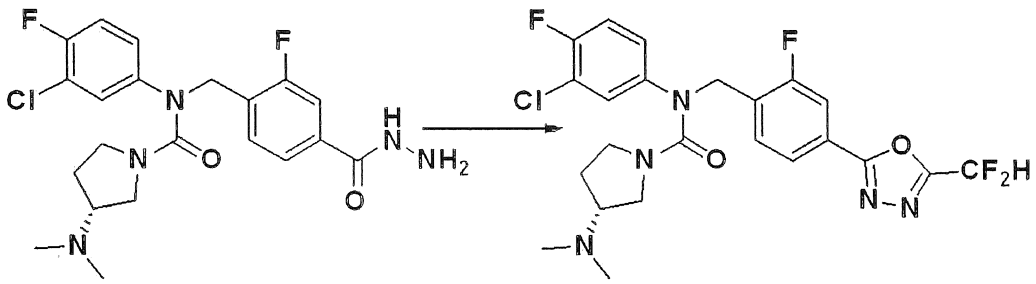
Ví dụ 218. Hợp chất 21584: (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl (R)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,279 g, 0,617 mmol) và hydrazin monohydrat (0,583 ml, 12,348 mmol) trong etanol (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được 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 (0,208 g, 74,6%, chất rắn màu vàng).

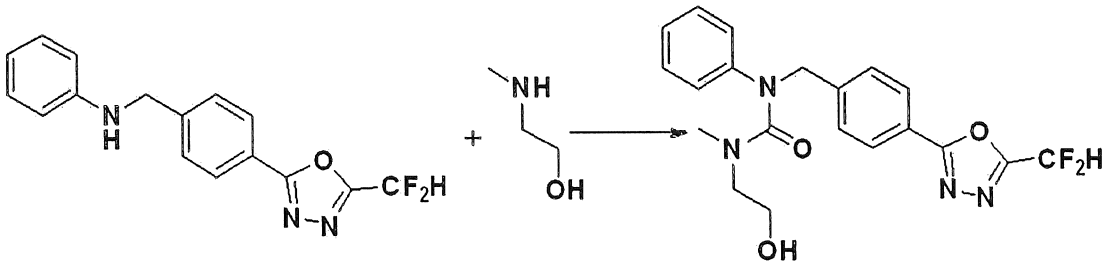
Bước 2: Hợp chất 21584



Dung dịch (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,208 g, 0,460 mmol) được sản xuất ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (0,120 ml, 0,690 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,060 ml, 0,552 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,066 g, 26,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,05 - 6,76 (m, 2H), 4,93 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,84 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,73 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 512,41 (M^+ + 1).

Ví dụ 219. Hợp chất 21585: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1-phenylure

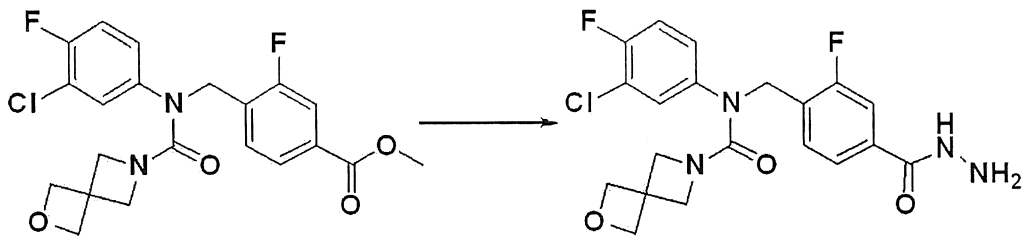


Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)anilin (0,047 g, 0,157 mmol) được sản xuất ở bước 1 của ví dụ 212 và N,N-diisopropyletylamin (0,164 ml, 0,940 mmol) trong diclorometan (2 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,023 g, 0,078 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, 2-(Metylamino)etan-1-ol (0,013 g, 0,172 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được hợp chất mong muốn 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,024 g, 37,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 7,06 - 6,73 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 2,55 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 403,3 (M^+ + H).

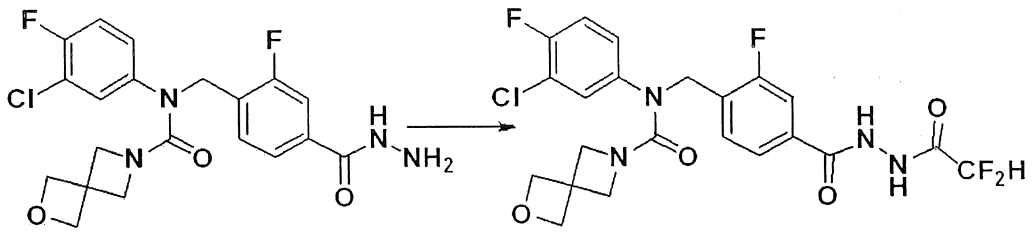
Ví dụ 220. Hợp chất 21586: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



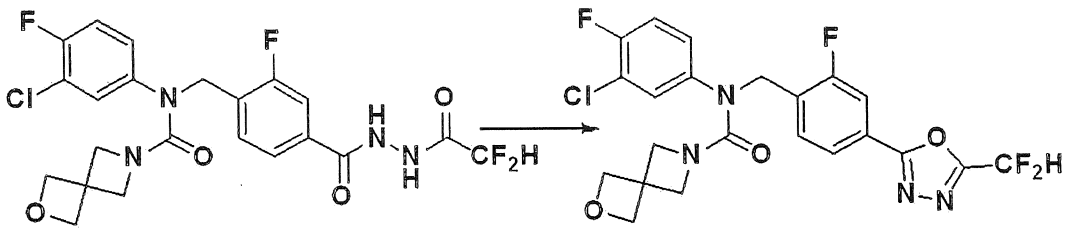
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,274 g, 0,627 mmol) và hydrazin monohydrat (0,592 ml, 12,545 mmol) trong metanol (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được 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 (0,226 g, 82,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,226 g, 0,517 mmol) được sản xuất ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (0,135 ml, 0,776 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,068 ml, 0,621 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat 1 N được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,160 g, 60,1%).

Bước 3: Hợp chất 21586

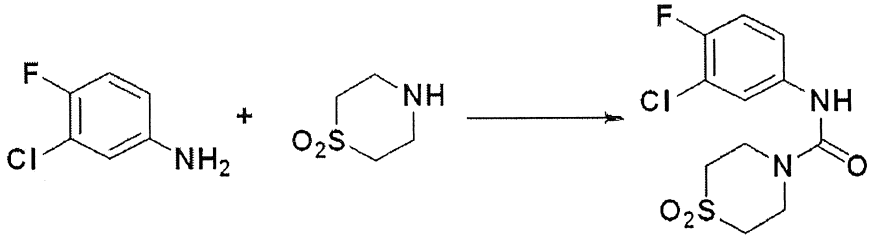


Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,150 g, 0,291 mmol) được sản xuất ở bước 2 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,083 g, 0,350 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng ở 120°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,023 g, 15,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J = 6,4, 2,6 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,04 - 6,76 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,64 (s, 4H), 3,76 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 497,31 (M^+ + 1).

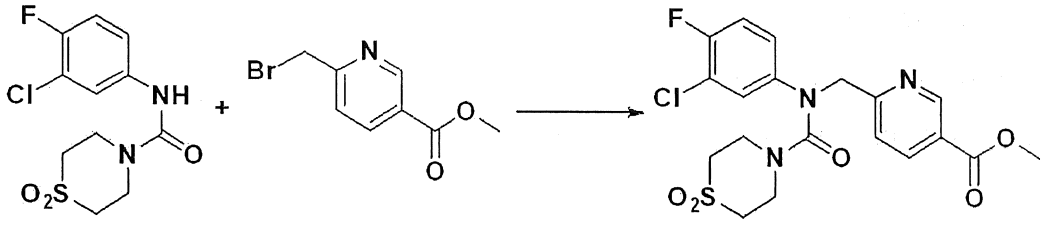
Ví dụ 221. Hợp chất 21587: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



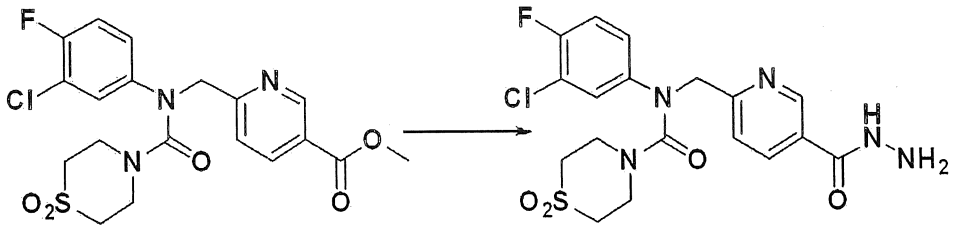
Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (0,500 g, 3,435 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,917 g, 3,092 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,795 ml, 10,305 mmol). Hỗn hợp phản ứng được xử lý với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,557 g, 4,122 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu tía (0,346 g, 32,8%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



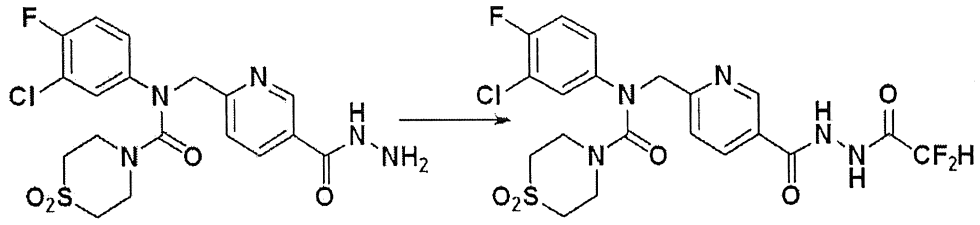
Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,261 g, 0,851 mmol) được sản xuất ở bước 1 trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,041 g, 1,021 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ. Metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,215 g, 0,936 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,251 g, 64,7%).

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



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,251 g, 0,551 mmol) được sản xuất ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,520 ml, 11,011 mmol) trong metanol (7 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được 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 (0,146 g, 58,2%, chất rắn màu ngà).

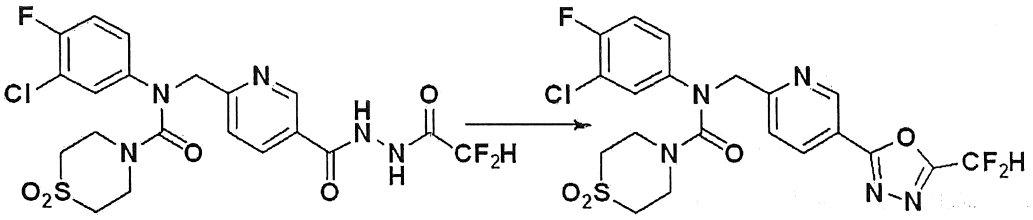
Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,146 g, 0,320 mmol) được sản xuất ở bước 3 và N,N-diisopropyletylamin (0,084 ml, 0,480 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,042 ml, 0,384 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết

bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,049 g, 28,4%).

Bước 5: Hợp chất 21587

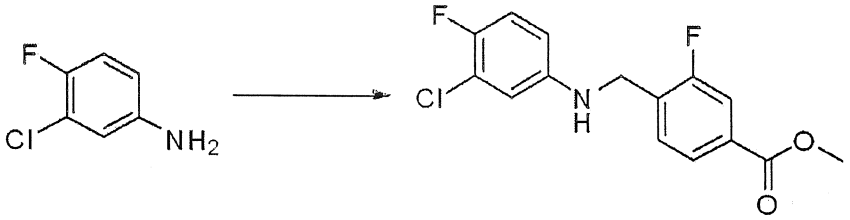


Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,045 g, 0,084 mmol) được sản xuất ở bước 4 và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,024 g, 0,101 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng ở 120°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được hợp chất mong muốn N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 23,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 - 9,27 (m, 1H), 8,49 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 6,0, 2,4 Hz), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,73 - 3,70 (m, 4H), 3,01 - 2,98 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 516,3 (M^+ + 1).

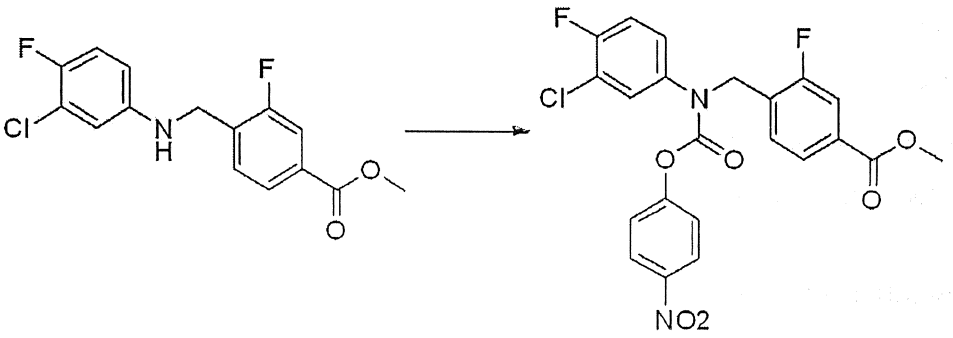
Ví dụ 222. Hợp chất 21591: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (3,000 g, 20,610 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (6,110 g, 24,732 mmol) và kali cacbonat (5,697 g, 41,220 mmol) trong axetonitril (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (4,030 g, 62,7%).

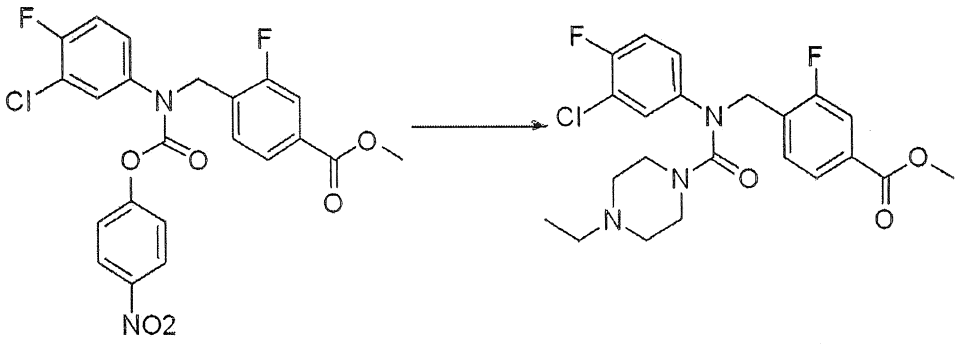
Bước 2: Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (2,000 g, 6,416 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (1,940 g, 9,624 mmol) và kali cacbonat (2,660 g, 19,249 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu

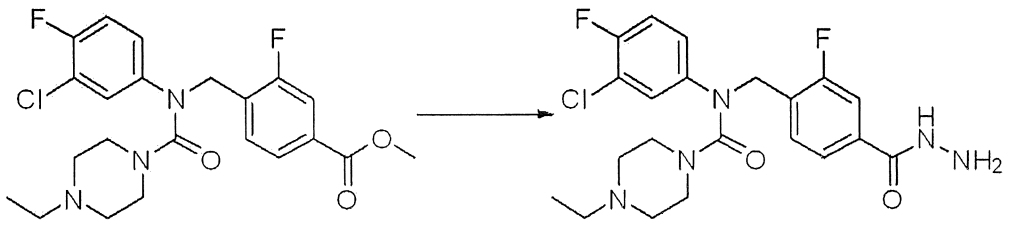
được metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,150 g, 70,3%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



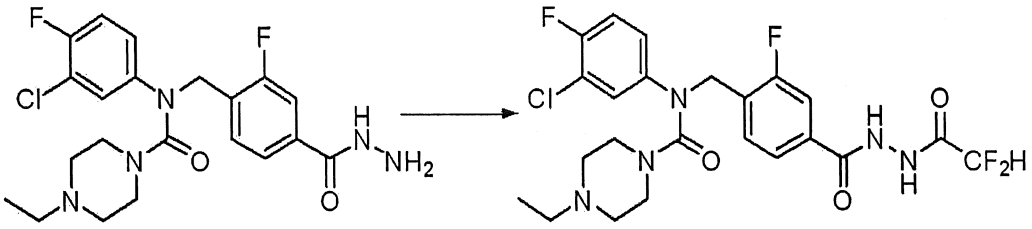
Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,200 g, 0,419 mmol), 1-etylpiperazin (0,239 g, 2,097 mmol) và kali cacbonat (0,580 g, 4,194 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 100°C trong 3 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,168 g, 88,6%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



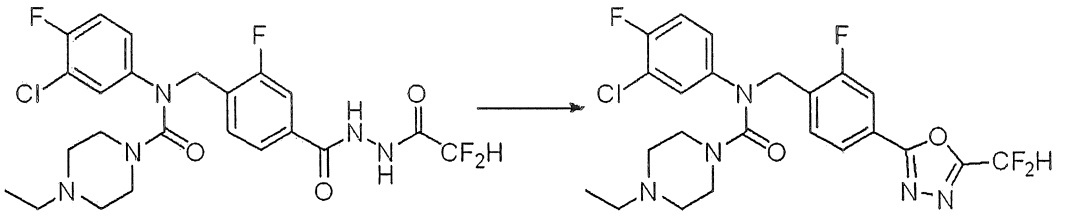
Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,230 g, 0,509 mmol) và hydrazin monohydrat (0,247 ml, 5,090 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi và tiếp đó, nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,230 g, 100,0%).

Bước 5: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,115 g, 0,254 mmol), trietylamin (0,071 ml, 0,509 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,254 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,110 g, 81,6%).

Bước 6: Hợp chất 21591

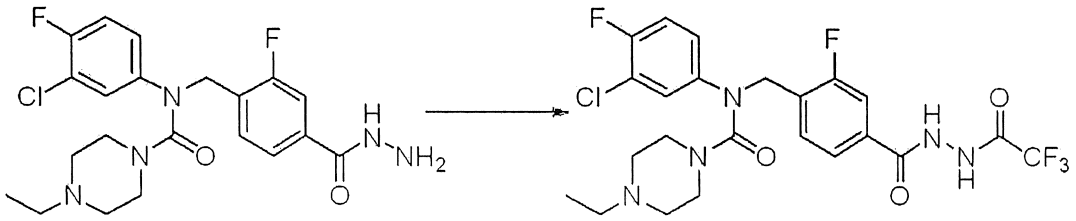


N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,110 g, 0,208 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,059 g, 0,249 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,090 g, 84,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,04 - 6,73 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,31 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 4H), 1,06 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 512,9 (M^+ + 1).

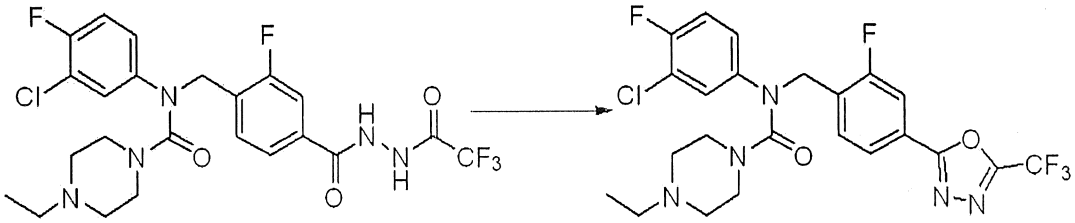
Ví dụ 223. Hợp chất 21592: N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,115 g, 0,254 mmol), trietylamin (0,071 ml, 0,509 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,036 ml, 0,254 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,108 g, 77,5%).

Bước 2: Hợp chất 21592



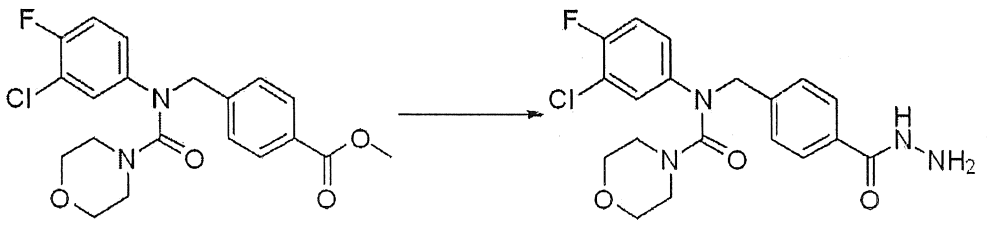
N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,108 g, 0,197 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,056 g, 0,237 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,034 g, 32,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,08 (t, 1H, J

= 8,6 Hz), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,37 - 3,28 (m, 4H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,07 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 530,2 (M^+ + 1).

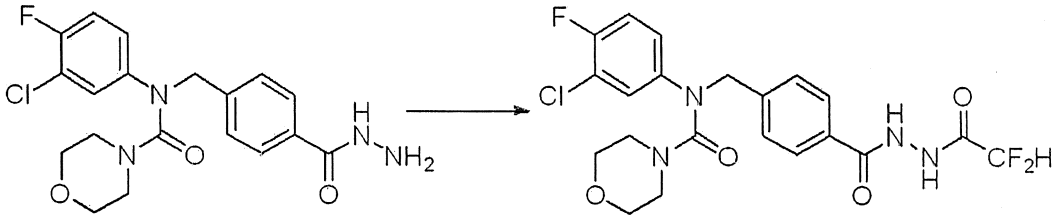
Ví dụ 224. Hợp chất 21593: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



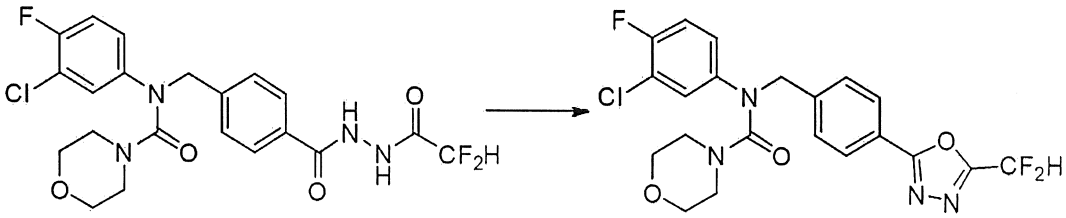
Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,737 mmol) và hydrazin monohydrat (0,358 ml, 7,374 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (10 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,290 g, 96,7%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,145 g, 0,356 mmol), trietylamin (0,099 ml, 0,713 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,039 ml, 0,356 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,127 g, 73,5%).

Bước 3: Hợp chất 21593

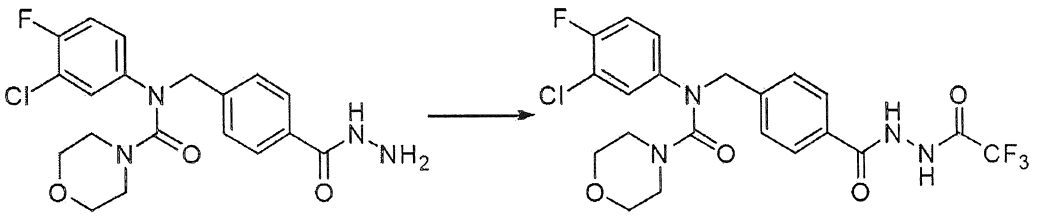


N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,127 g, 0,262 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,075 g, 0,314 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,052 g, 42,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,04 - 6,75 (m, 2H), 4,89 (s, 4H), 3,55 - 3,50 (m, 4H), 3,29 - 3,21 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 467,3 (M^+ + 1).

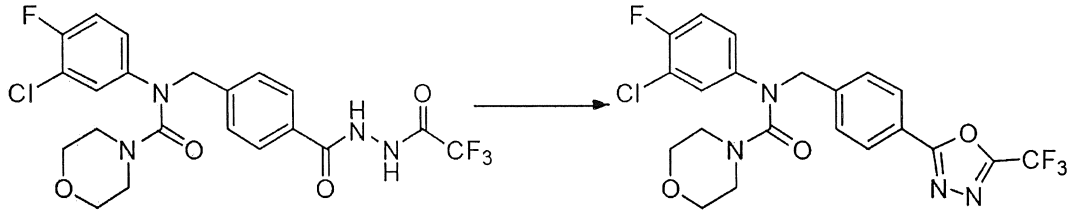
Ví dụ 225. Hợp chất 21594: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,145 g, 0,356 mmol), trietylamin (0,099 ml, 0,713 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,050 ml, 0,356 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,126 g, 70,3%).

Bước 2: Hợp chất 21594



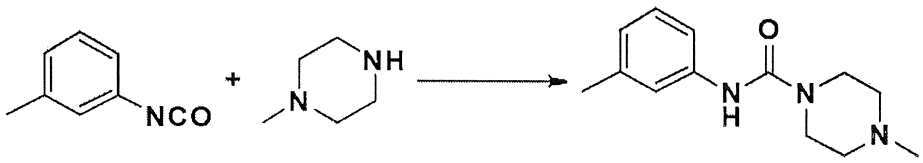
N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,126 g, 0,251 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,072 g, 0,301 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở

80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,032 g, 26,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,95 (ddd, 1H, J = 8,9, 4,1, 2,8 Hz), 4,92 (s, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 4H), 3,32 - 3,24 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 485,3 (M^+ + 1).

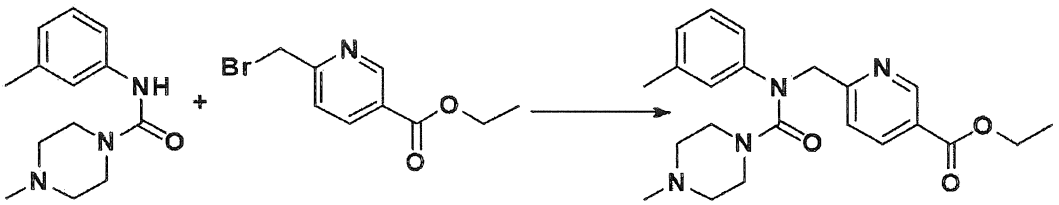
Ví dụ 226. Hợp chất 21597: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



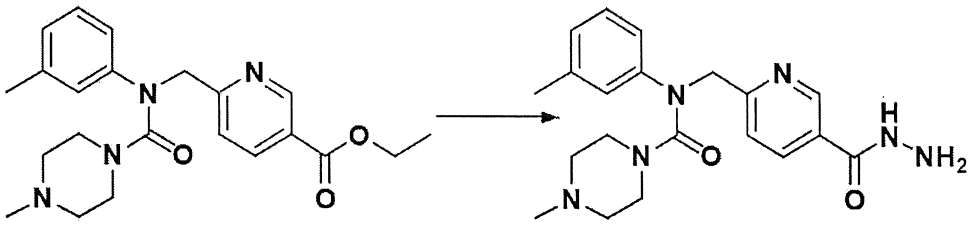
Dung dịch 1-isoxyanato-3-metylbenzen (0,467 ml, 3,755 mmol) và 1-metylpiperazin (0,437 ml, 3,943 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,565 g, 64,5%).

Bước 2: Etyl 6-((4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



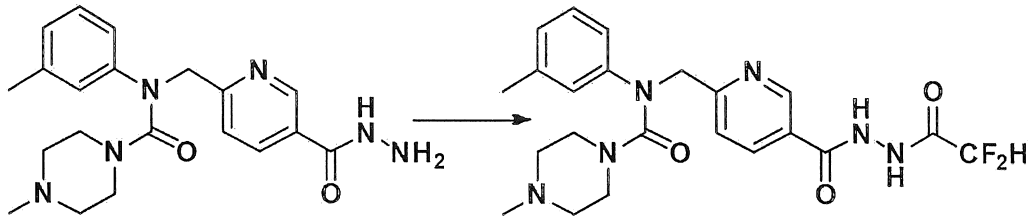
Dung dịch 4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,857 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,041 g, 1,029 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được trộn ở 0°C với etyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,211 g, 0,866 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được etyl 6-((4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,082 g, 24,1%).

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



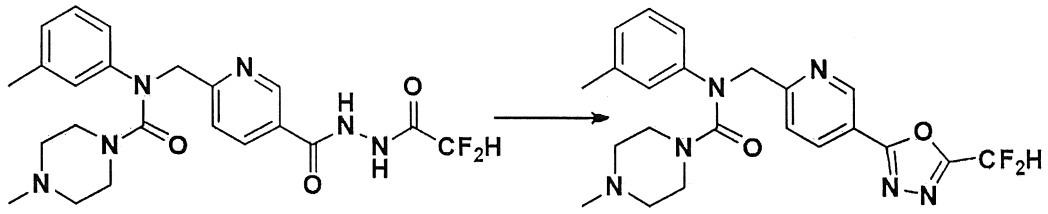
Hỗn hợp của etyl 6-((4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,081 g, 0,204 mmol) và hydrazin monohydrat (0,199 ml, 4,086 mmol) trong etanol (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,066 g, 84,1%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,066 g, 0,172 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,045 ml, 0,258 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,037 ml, 0,344 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,079 g, 99,9%).

Bước 5: Hợp chất 21597



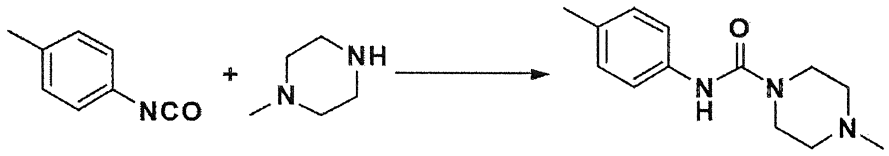
Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,079 g, 0,172 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,061 g, 0,257 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và

lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,019 g, 25,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 - 9,21 (m, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 4H), 2,29 - 2,25 (m, 10H); LRMS (ES) m/z 443,5 (M^+ + 1).

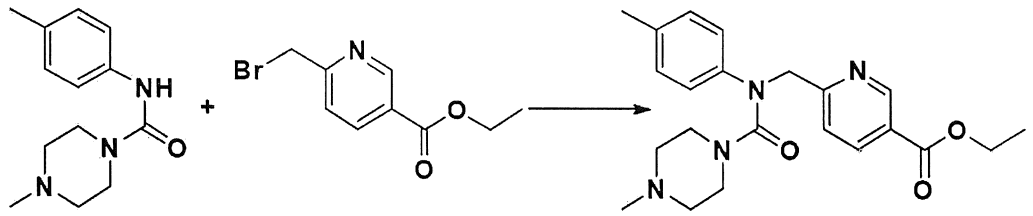
Ví dụ 227. Hợp chất 21598: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-isoxyanato-4-metylbenzen (0,472 ml, 3,755 mmol) và 1-metylpiperazin (0,437 ml, 3,943 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được 4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,546 g, 62,3%).

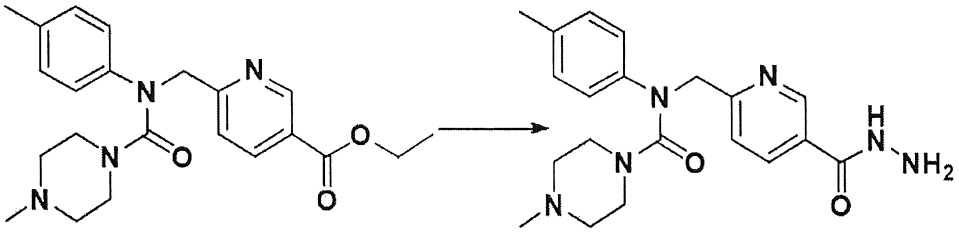
Bước 2: Etyl 6-((4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch 4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,857 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,041 g, 1,029 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml)

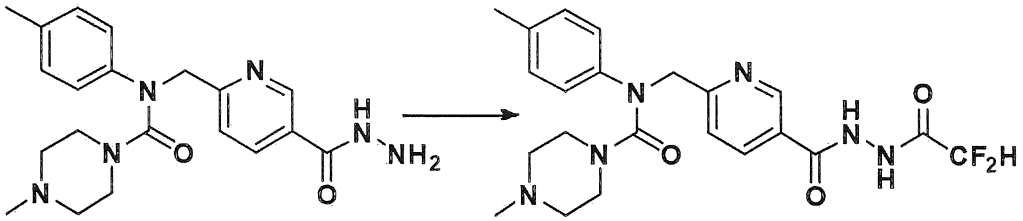
được trộn ở 0°C với etyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,211 g, 0,866 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được etyl 6-((4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,107 g, 31,4%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



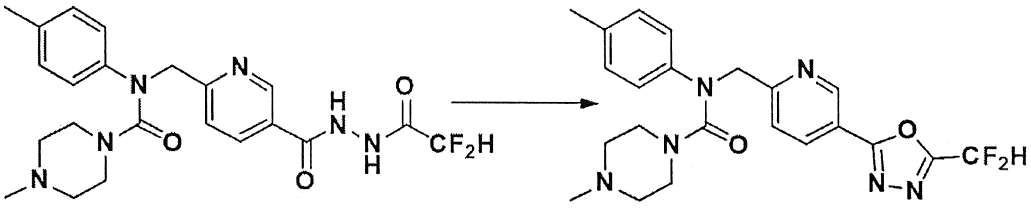
Hỗn hợp của etyl 6-((4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,106 g, 0,267 mmol) và hydrazin monohydrat (0,260 ml, 5,347 mmol) trong etanol (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,095 g, 93,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,095 g, 0,249 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,065 ml, 0,374 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,054 ml, 0,499 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,114 g, 99,3%).

Bước 5: Hợp chất 21598



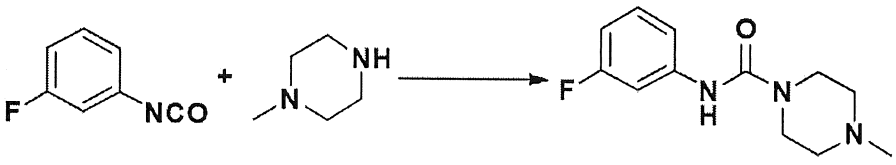
Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,114 g, 0,248 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,088 g, 0,371 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-

oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(p-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,017 g, 15,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 4H), 2,30 - 2,28 (m, 7H), 2,26 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 443,43 (M^+ + 1).

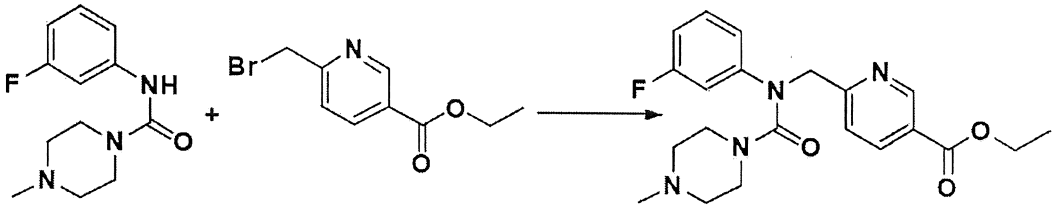
Ví dụ 228. Hợp chất 21599: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-flo-3-isoxyanatobenzen (0,413 ml, 3,647 mmol) và 1-metylpiperazin (0,425 ml, 3,829 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sản phẩm thô N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,703 g, 81,2%, chất rắn màu trắng).

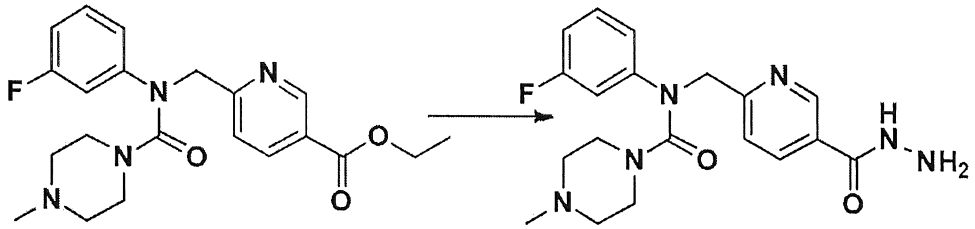
Bước 2: Etyl 6-((N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,843 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,040 g, 1,011 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được trộn ở 0°C với etyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,208 g, 0,851 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp

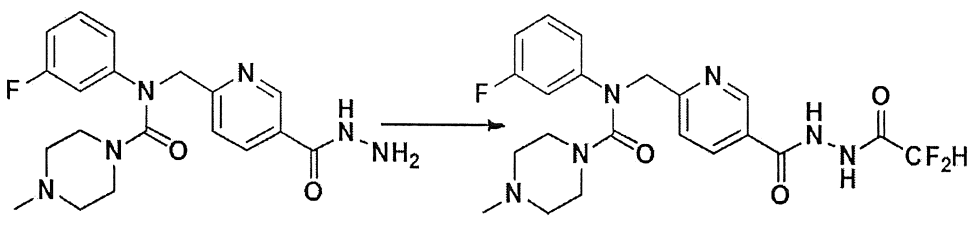
phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được etyl 6-((N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,135 g, 40,0%).

Bước 3: N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



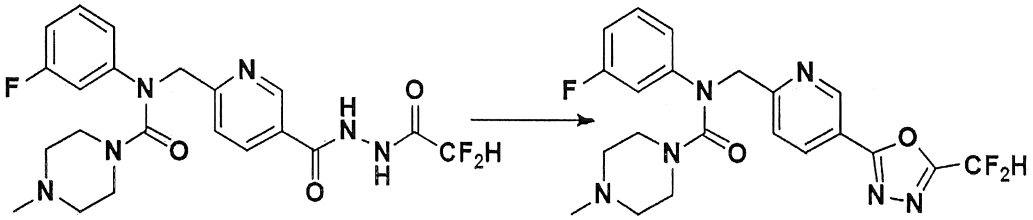
Hỗn hợp của etyl 6-((N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,134 g, 0,335 mmol) và hydrazin monohydrat (0,325 ml, 6,692 mmol) trong etanol (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,108 g, 83,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,108 g, 0,279 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,073 ml, 0,418 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,061 ml, 0,557 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,129 g, 99,7%).

Bước 5: Hợp chất 21599



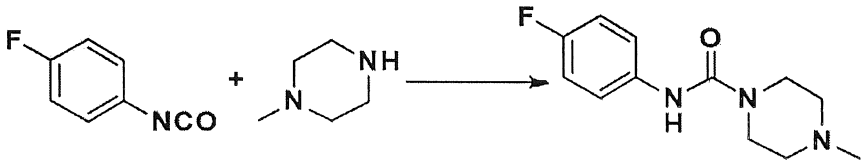
Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,129 g, 0,278 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,099 g, 0,417 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,023 g, 18,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 - 9,22 (m, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,05 - 6,78 (m, 1H), 5,09 (s, 1H),

3,35 - 3,33 (m, 1H), 2,33 - 2,31 (m, 1H), 2,27 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 447,3 (M^+ + 1).

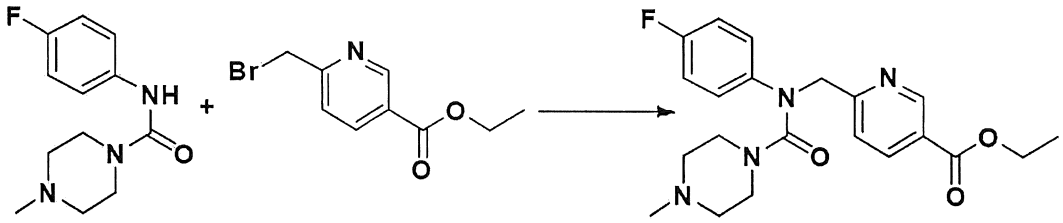
Ví dụ 229. Hợp chất 21600: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-flo-4-isoxyanatobenzen (0,410 ml, 3,647 mmol) và 1-metylpiperazin (0,425 ml, 3,829 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sản phẩm thô N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,582 g, 67,3%, chất rắn màu trắng).

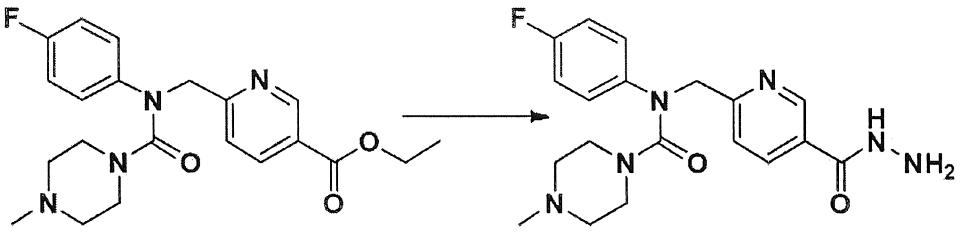
Bước 2: Etyl 6-((N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,843 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,040 g, 1,011 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được trộn ở 0°C với etyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,208 g, 0,851 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được etyl 6-((N-(4-flophenyl)-4-

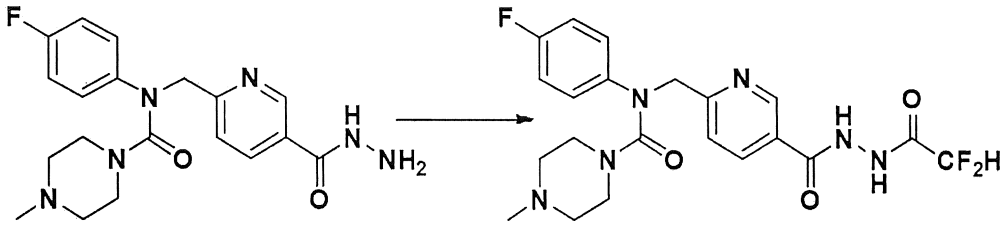
metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,054 g, 15,9%).

Bước 3: N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của etyl 6-((N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,053 g, 0,132 mmol) và hydrazin monohydrat (0,129 ml, 2,647 mmol) trong etanol (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,047 g, 91,5%, chất rắn màu vàng nhạt).

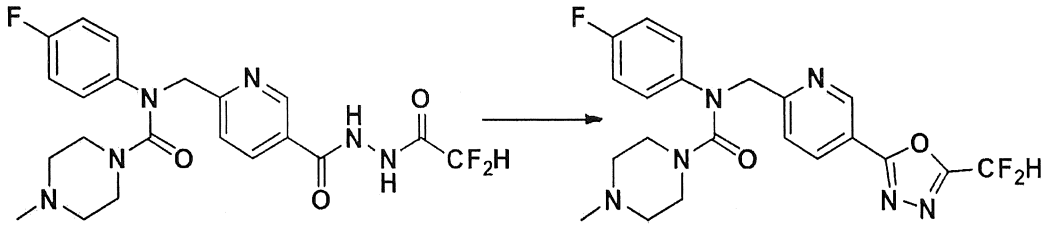
Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,047 g, 0,121 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,032 ml, 0,182 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit

2,2-difloaxetic (0,026 ml, 0,242 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,054 g, 96,0%).

Bước 5: Hợp chất 21600

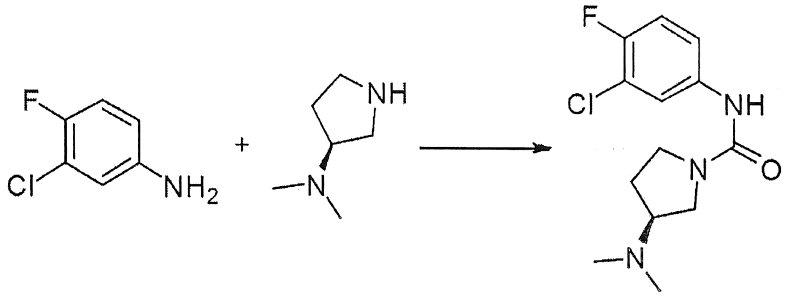


Hỗn hợp của N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,054 g, 0,116 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,042 g, 0,174 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,006 g, 11,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,05 - 6,80 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 4H), 2,35 - 2,34 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 447,4 (M^+ + 1).

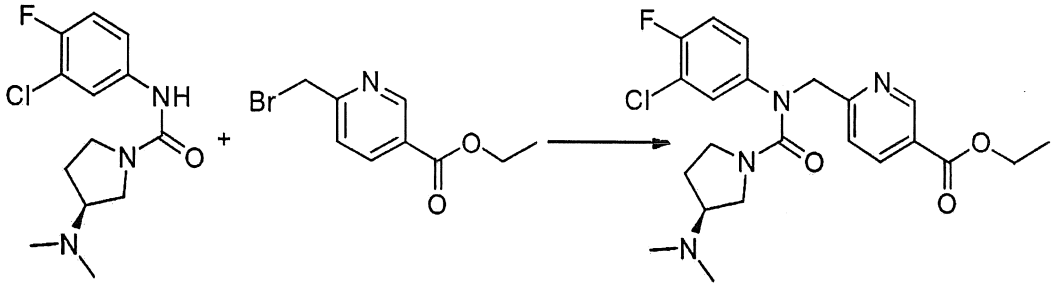
Ví dụ 230. Hợp chất 21601: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit



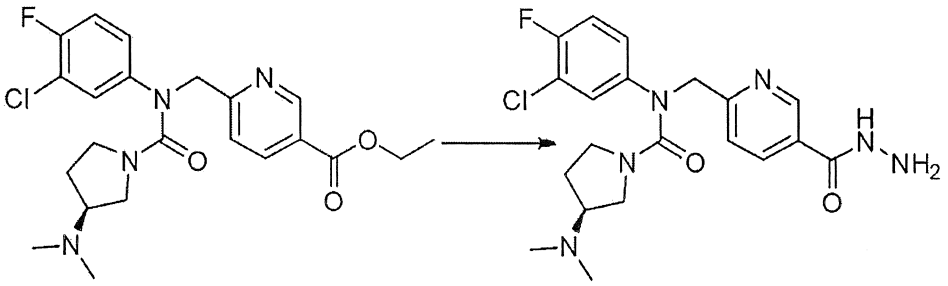
3-Cloro-4-floanilin (0,500 g, 3,435 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,795 ml, 10,305 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở 0°C với triphosgen (0,917 g, 3,092 mmol). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung (S)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,431 g, 3,779 mmol), và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,449 g, 45,7%).

Bước 2: Etyl (S)-6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



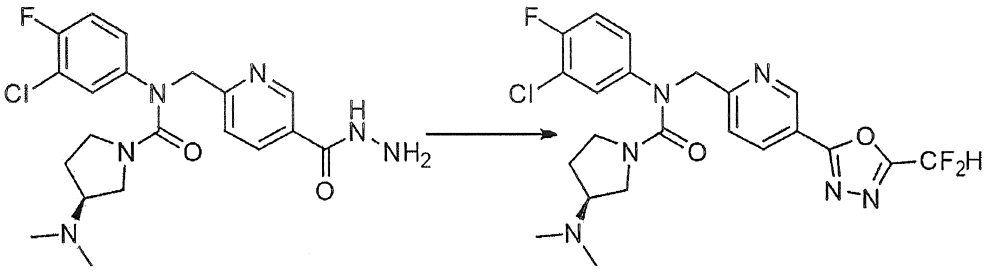
Dung dịch (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit (0,449 g, 1,571 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được trộn với natri hydrua (60,00%, 0,094 g, 2,357 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được etyl (S)-6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,135 g, 19,1%).

Bước 3: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của etyl (S)-6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,135 g, 0,301 mmol) và hydrazin monohydrat (0,292 ml, 6,014 mmol) trong etanol (2 ml) 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. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,108 g, 82,5%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 21601

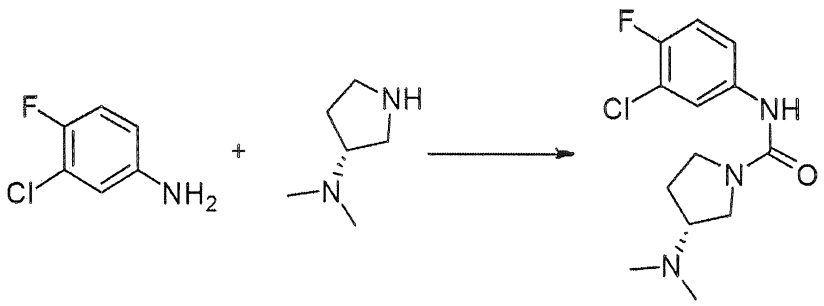


Dung dịch (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,107 g, 0,246 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,064 ml, 0,369 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,054 ml, 0,492 mmol) ở 0°C, và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; hexan/diclorometan = 0-5%) để thu được (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,034 g, 27,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 2,76 - 2,75 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 495,4 (M^+ + 1).

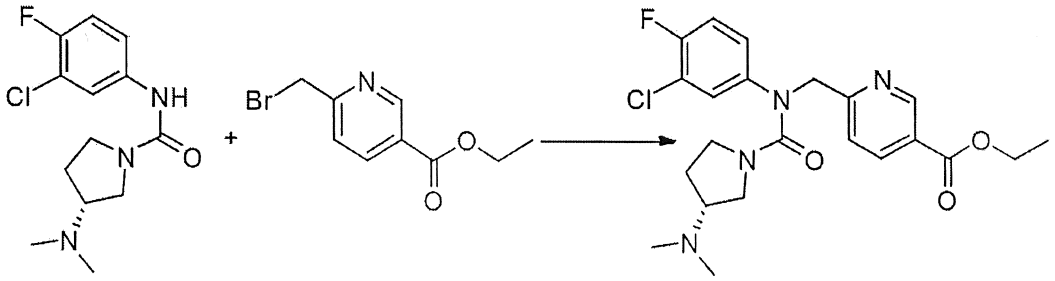
Ví dụ 231. Hợp chất 21602: (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit



3-Cloro-4-floanilin (0,500 g, 3,435 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,795 ml, 10,305 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn với triphosgen (0,917 g, 3,092 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung (R)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,479 ml, 3,779 mmol), và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; hexan/diclorometan = 0-10%) để thu được (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,470 g, 47,9%).

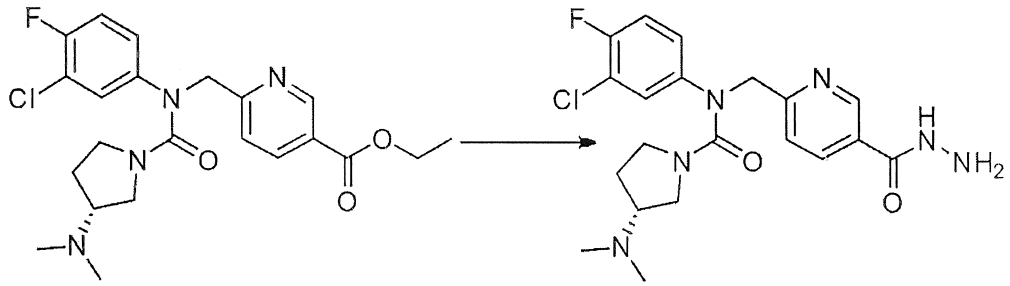
Bước 2: Etyl (R)-6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit (0,470 g, 1,645 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,099 g, 2,467 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được bổ sung etyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,442 g, 1,809 mmol) ở nhiệt độ phòng và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô

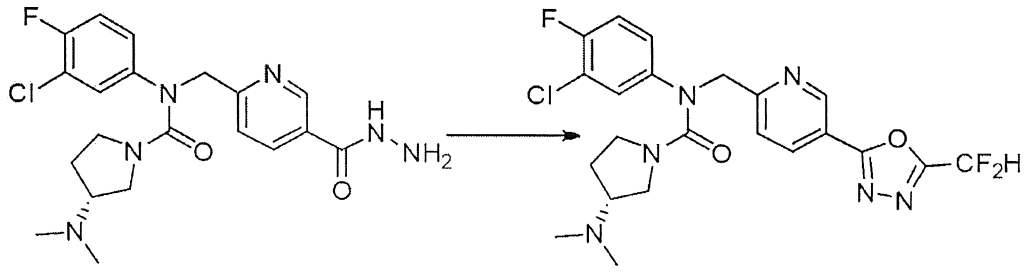
(magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được etyl (R)-6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,289 g, 39,1%).

Bước 3: (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của etyl (R)-6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,289 g, 0,644 mmol) và hydrazin monohydrat (0,626 ml, 12,875 mmol) trong etanol (3 ml) được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp, và tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,277 g, 98,9%, dầu màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 21602

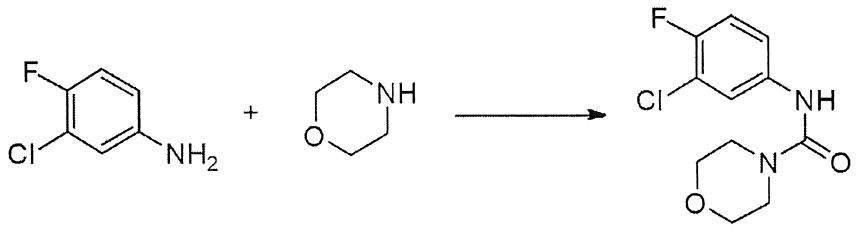


Dung dịch (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,277 g, 0,637 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,166 ml, 0,955 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,139 ml, 1,274 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,067 g, 21,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,71 - 2,70 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 495,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 232. Hợp chất 21619: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

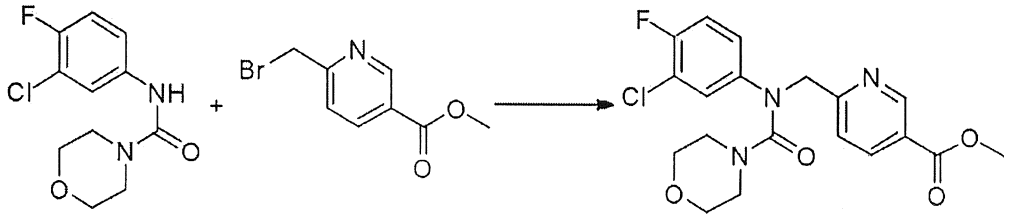
Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (0,500 g, 3,435 mmol), 1,1'-cacbonyldiimidazole (0,613 g, 3,779 mmol) và trietylamin (0,575 ml, 4,122 mmol) trong axetonitril (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,311 ml, 3,607 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước

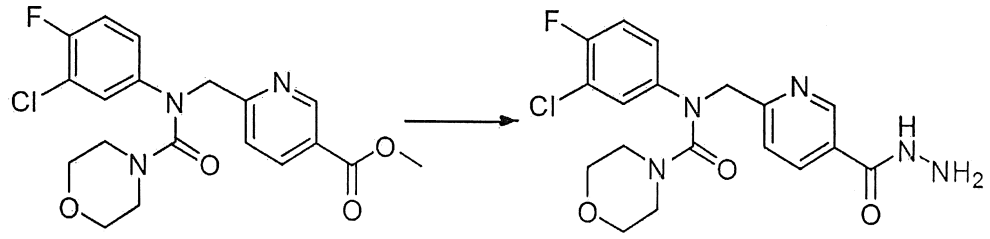
được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu tía (0,200 g, 22,5%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



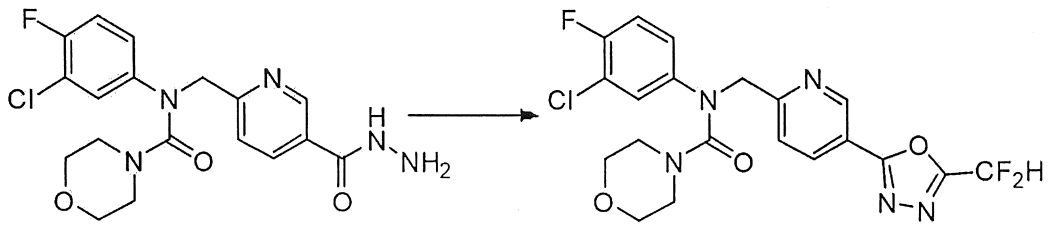
Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,773 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,037 g, 0,928 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,196 g, 0,850 mmol), và được khuấy trong additioanl 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-70%) để thu được metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,110 g, 34,9%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,110 g, 0,270 mmol) và hydrazin monohydrat (0,262 ml, 5,394 mmol) trong etanol (5 ml) được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,110 g, 100,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21619

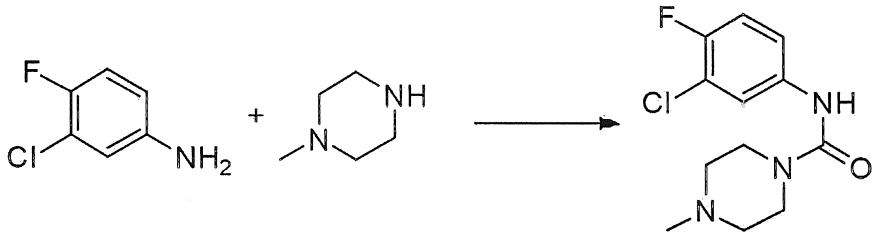


Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,110 g, 0,270 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,070 ml, 0,405 mmol) trong diclorometan (3 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,059 ml, 0,539 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,057 g, 45,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 - 9,24 (m, 1H), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,54 - 3,52 (m, 4H), 3,27 - 3,26 (m, 4H),; LRMS (ES) m/z 468,2 (M^+ + 1).

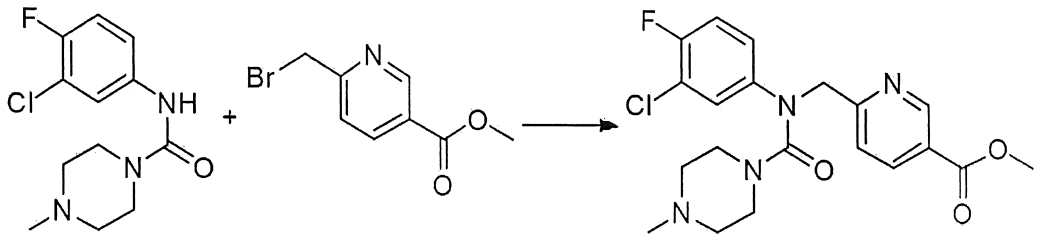
Ví dụ 233. Hợp chất 21620: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (0,500 g, 3,435 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,795 ml, 10,305 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,917 g, 3,092 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung 1-metylpiperazin (0,401 ml, 3,607 mmol), và được khuấy bổ sung trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,933 g, 100,0%).

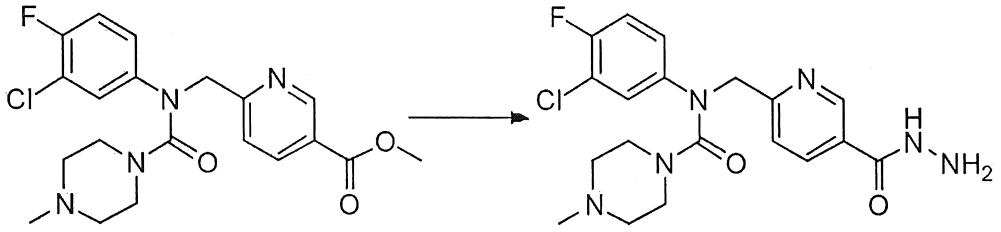
Bước 2: Metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,500 g, 1,840 mmol), kali tert-butoxit (0,413 g, 3,680 mmol) và metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,466 g, 2,024 mmol) trong tetrahydrofuran (10 ml) được

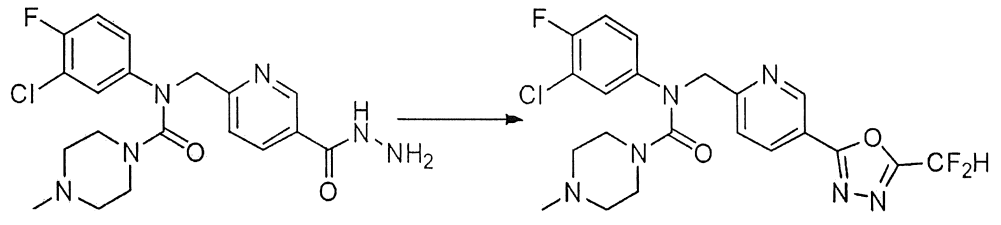
khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,056 g, 7,2%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,056 g, 0,133 mmol) và hydrazin monohydrat (0,129 ml, 2,661 mmol) trong etanol (1 ml) 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. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,052 g, 92,9%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 21620

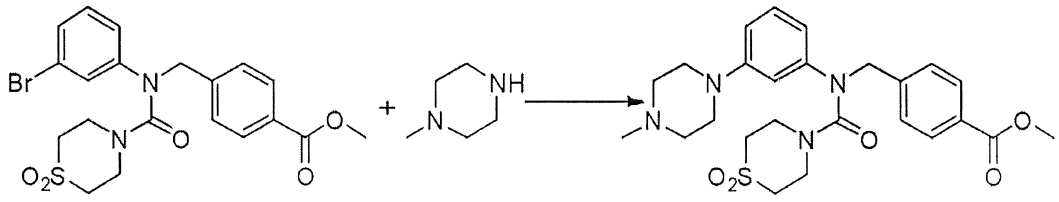


Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,052 g, 0,124 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,032 ml, 0,185 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,027 ml, 0,247 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,022 g, 37,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 - 9,23 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,09 - 6,80 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 3,38 - 3,39 (m, 4H), 2,42 - 2,43 (m, 4H), 2,35 (s, 3H),; LRMS (ES) m/z 481,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 234. Hợp chất 21621: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

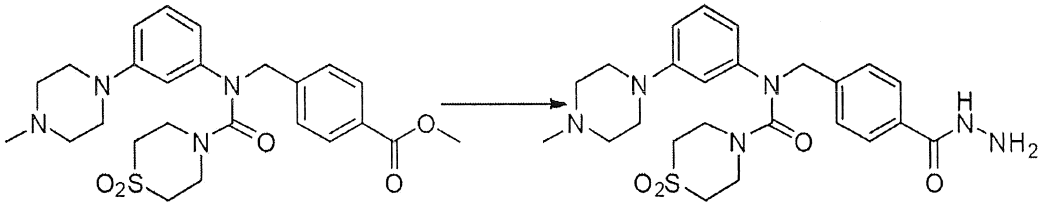
Bước 1: Metyl 4-((N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,400 g, 0,831 mmol), 1-metylpiperazin (0,111 ml, 0,997 mmol), natri tert-butoxit (0,096 g, 0,997 mmol) và Bis(tri-tert-butylphosphine)Pd (0,042 g, 0,083 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong toluen (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau

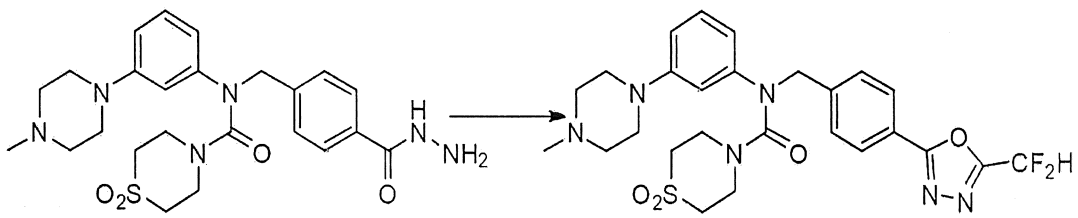
đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 3%) để thu được metyl 4-((N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,122 g, 29,3%).

Bước 2: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,122 g, 0,244 mmol) và hydrazin monohydrat (0,012 ml, 0,244 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu nâu (0,099 g, 81,3%).

Bước 3: Hợp chất 21621

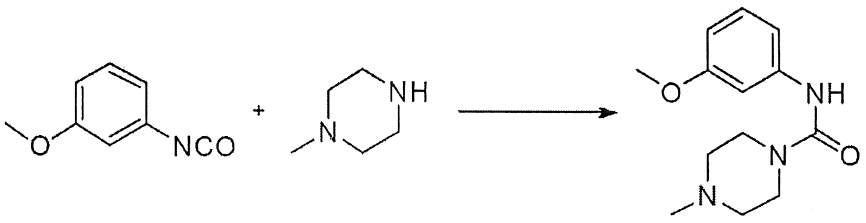


N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,062 g, 0,124 mmol), trietylamin (0,086 ml, 0,619 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,040 ml, 0,372 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu (0,033 g, 46,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,92 (t, 2H), 6,71 (dd, 2H, J = 34,2, 8,2 Hz), 6,55 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 4H), 3,68 - 3,47 (m, 6H), 3,14 - 2,89 (m, 4H), 2,88 - 2,83 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 561,3 (M^+ + 1).

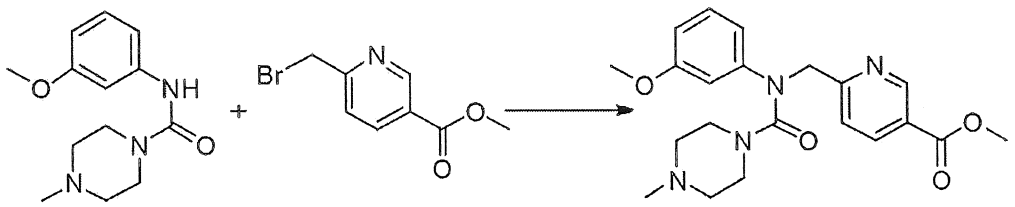
Ví dụ 235. Hợp chất 21622: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



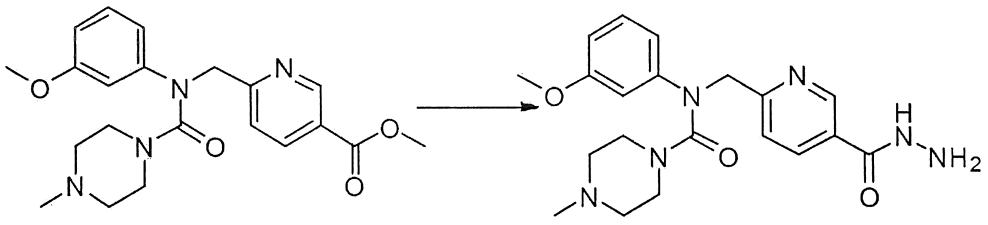
Dung dịch 1-isoxyanato-3-methoxybenzen (0,500 g, 3,352 mmol) và 1-metylpiperazin (0,372 ml, 3,352 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,581 g, 69,5%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 1,203 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,048 g, 1,203 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,277 g, 1,203 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,125 g, 26,1%).

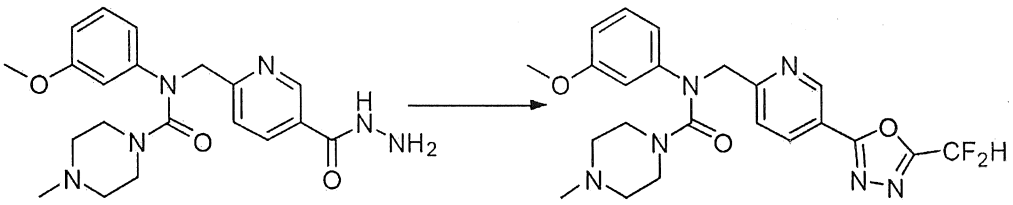
Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,125 g, 0,314 mmol) và hydrazin monohydrat (0,153 ml, 3,145 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng

diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,125 g, 100,0%).

Bước 4: Hợp chất 21622

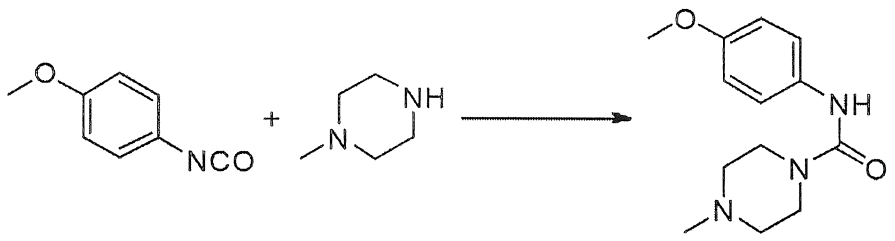


N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,125 g, 0,314 mmol), trietylamin (0,219 ml, 1,568 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,102 ml, 0,941 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu nâu (0,069 g, 48,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1H, J = 2,3, 0,9 Hz), 8,37 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,25 (td, 1H, J = 8,1, 0,6 Hz), 6,96 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 6,79 - 6,66 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 (s, 4H), 2,80 (s, 4H), 2,59 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 459,4 (M^+ + 1).

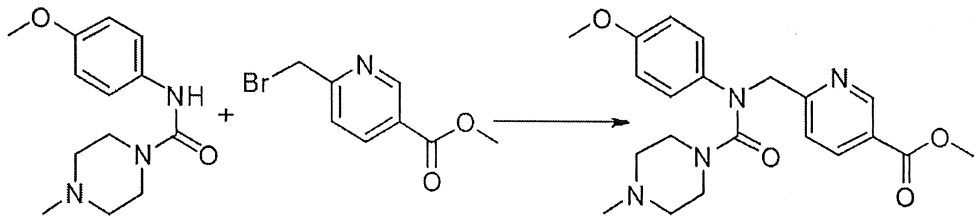
Ví dụ 236. Hợp chất 21623: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



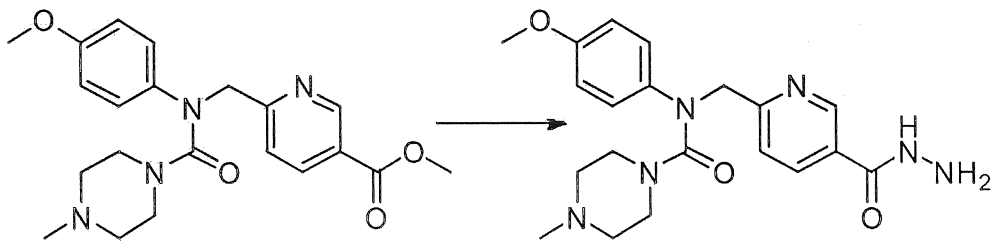
Dung dịch 1-isoxyanato-4-methoxybenzen (0,500 g, 3,352 mmol) trong dietylete (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 1-metylpiperazin (0,373 ml, 3,352 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,782 g, 93,6%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



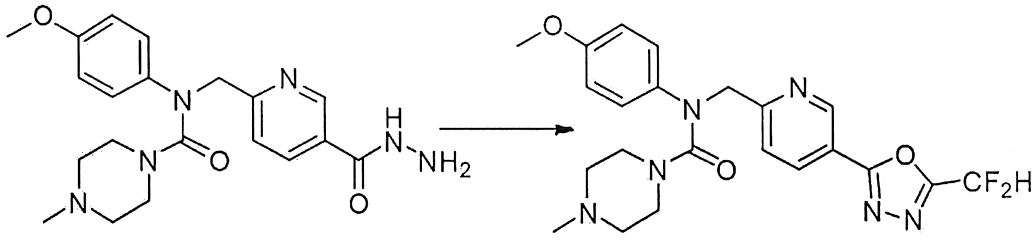
Dung dịch N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 1,203 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,048 g, 1,203 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,277 g, 1,203 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,079 g, 16,5%).

Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,079 g, 0,199 mmol) và hydrazin monohydrat (0,097 ml, 1,988 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,080 g, 100,9%).

Bước 4: Hợp chất 21623



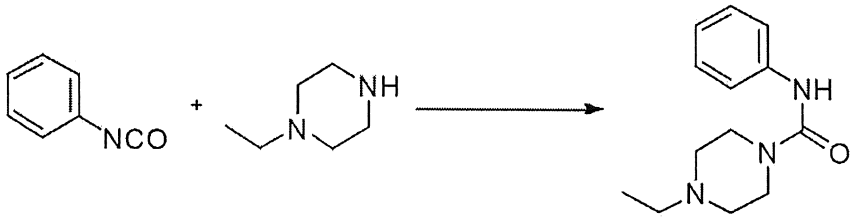
N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,080 g, 0,201 mmol), trietylamin (0,140 ml, 1,003 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,065 ml, 0,602 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu nâu (0,024 g, 26,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,35 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 8,3, 0,9 Hz), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,98 - 6,79 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 4H), 2,44 (s, 4H), 2,37 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 459,2 (M^+ + 1).

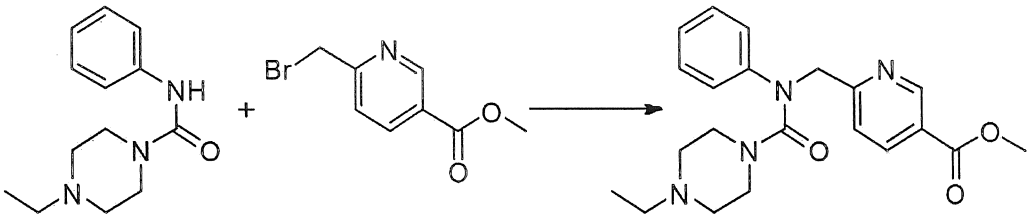
Ví dụ 237. Hợp chất 21624: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



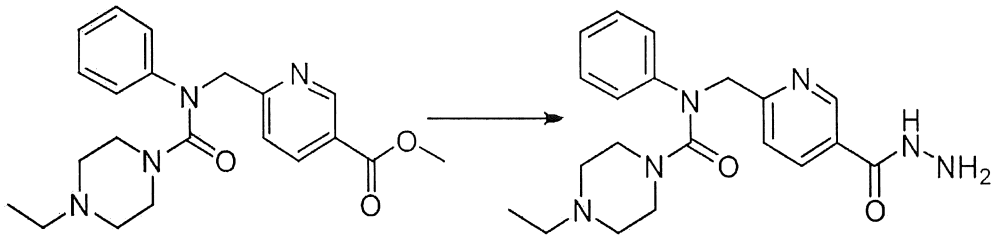
Dung dịch isoxyanatobenzen (1,000 g, 8,395 mmol) và 1-etylpiperazin (1,066 ml, 8,395 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được 4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,362 g, 69,5%).

Bước 2: Metyl 6-((4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch 4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,857 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,034 g, 0,857 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,197 g, 0,857 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,073 g, 22,3%).

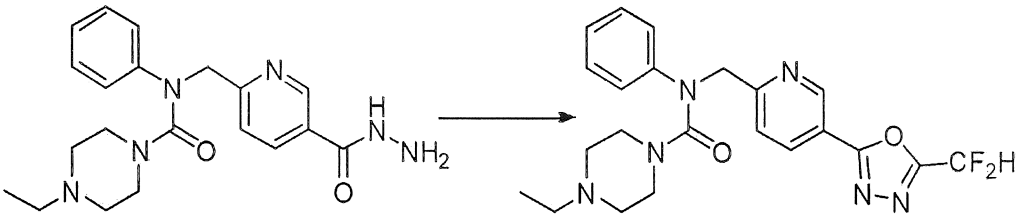
Bước 3: 4-Etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,073 g, 0,191 mmol) và hydrazin monohydrat (0,093 ml, 1,909 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được

4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,073 g, 100,0%).

Bước 4: Hợp chất 21624

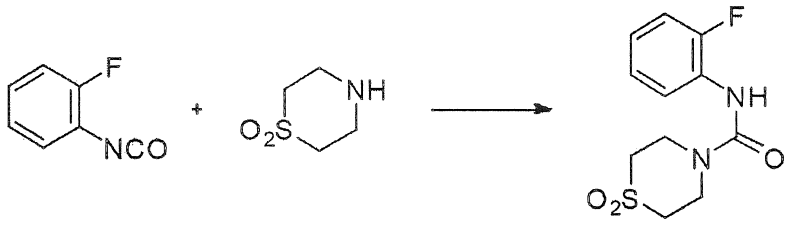


4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,073 g, 0,191 mmol), trietylamin (0,133 ml, 0,954 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,062 ml, 0,573 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu nâu (0,017 g, 20,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,35 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 8,3, 0,8 Hz), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 3H), 7,01 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,43 (s, 4H), 2,67 - 2,38 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 443,3 (M^+ + 1).

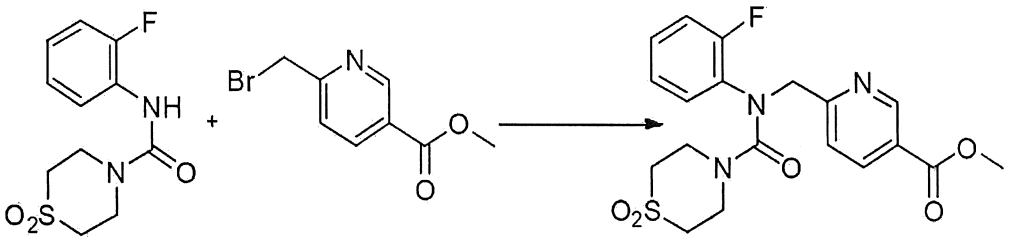
Ví dụ 238. Hợp chất 21625: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



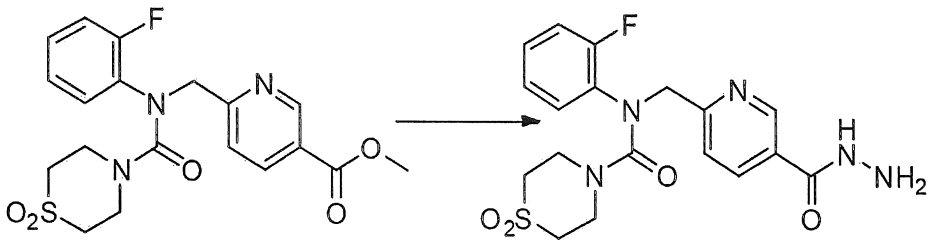
Dung dịch 1-flo-2-isoxyanatobenzen (1,000 g, 7,293 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,976 g, 7,220 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,920 g, 96,7%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



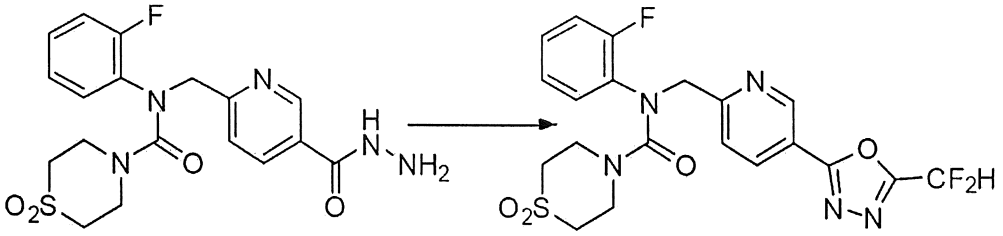
Dung dịch N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,735 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,029 g, 0,735 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,169 g, 0,735 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,229 g, 73,9%).

Bước 3: N-(2-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,229 g, 0,543 mmol) và hydrazin monohydrat (0,264 ml, 5,429 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được N-(2-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu nâu (0,229 g, 100,0%).

Bước 4: Hợp chất 21625



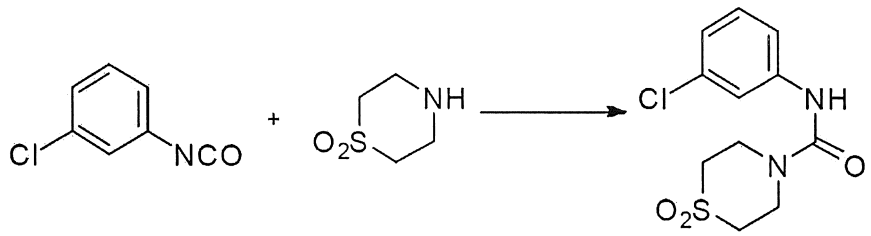
N-(2-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,228 g, 0,541 mmol), trietylamin (0,377 ml, 2,705 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,177 ml, 1,623 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong

chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit as orange foam (0,073 g, 28,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,40 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,12 (m, 3H), 6,95 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 4H), 2,88 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ES) m/z 482,2 (M^+ + 1).

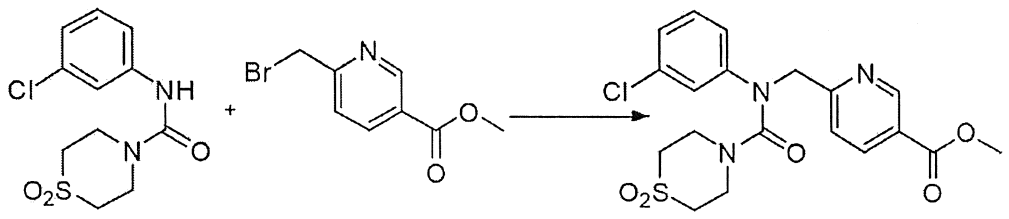
Ví dụ 239. Hợp chất 21626: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



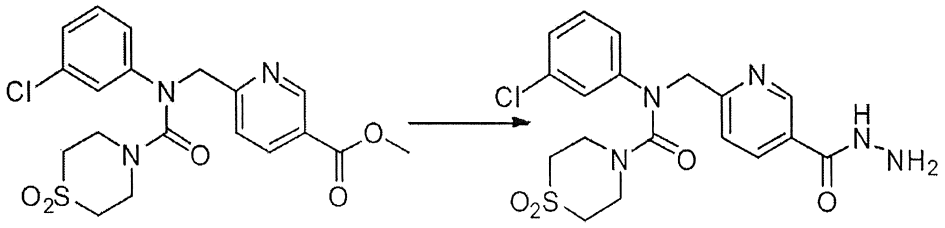
Dung dịch 1-cloro-3-isoxyanatobenzen (1,000 g, 6,512 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,871 g, 6,447 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,811 g, 96,3%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



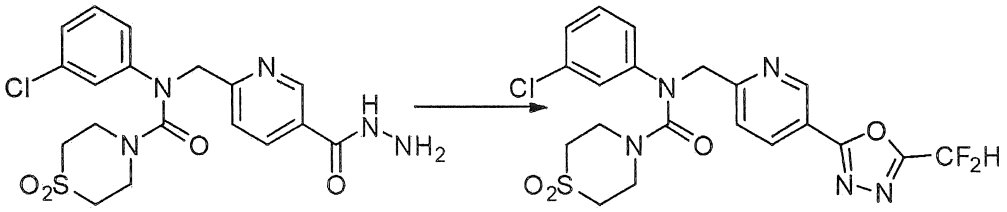
Dung dịch N-(3-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,693 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,028 g, 0,693 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,159 g, 0,693 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,261 g, 86,0%).

Bước 3: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,261 g, 0,596 mmol) và hydrazin monohydrat (0,290 ml, 5,958 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu nâu (0,261 g, 100,0%).

Bước 4: Hợp chất 21626

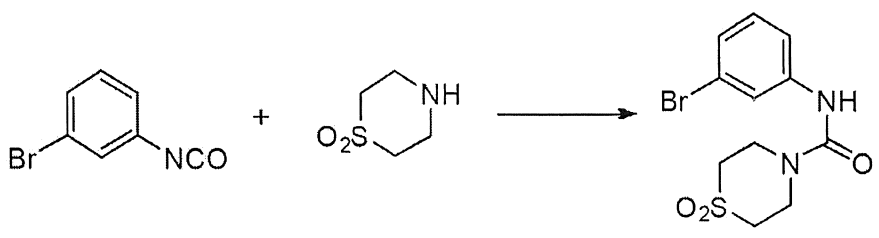


N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,261 g, 0,596 mmol), trietylamin (0,415 ml, 2,980 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,195 ml, 1,788 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu vàng (0,087 g, 29,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, 1H, *J* = 2,2, 0,8 Hz), 8,43 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,55 (dd, 1H, *J* = 8,2, 0,9 Hz), 7,31 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,23 (t, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,75 (t, 4H, *J* = 5,3 Hz), 3,06 - 2,99 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 498,3 (M^+ + 1).

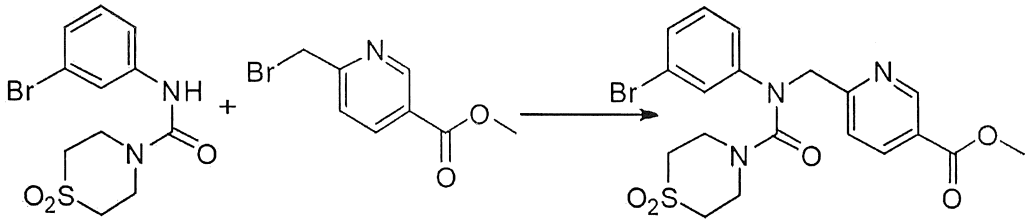
Ví dụ 240. Hợp chất 21627: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



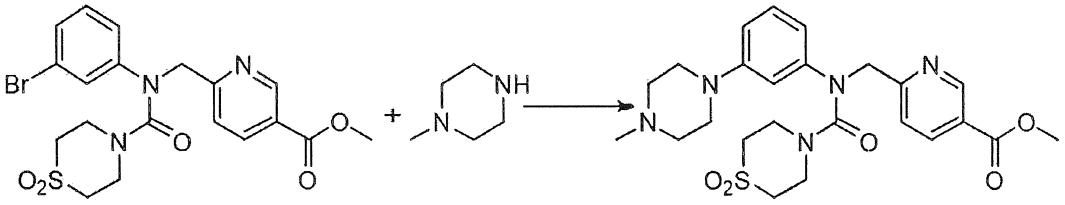
Dung dịch 1-bromo-3-isoxyanatobenzen (1,000 g, 5,050 mmol) trong dietylete (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,683 g, 5,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(3-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,660 g, 98,7%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



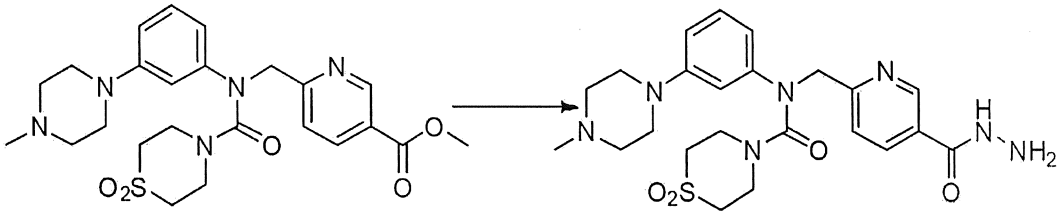
Dung dịch N-(3-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,830 g, 2,491 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,100 g, 2,491 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,573 g, 2,491 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,850 g, 70,7%).

Bước 3: Metyl 6-((N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Metyl 6-((N-(3-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,297 g, 0,616 mmol), 1-metylpiperazin (0,082 ml, 0,739 mmol), natri tert-butoxit (0,071 g, 0,739 mmol) và Bis(tri-tert-butylphosphine)Pd (0,031 g, 0,062 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong toluen (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,118 g, 38,2%).

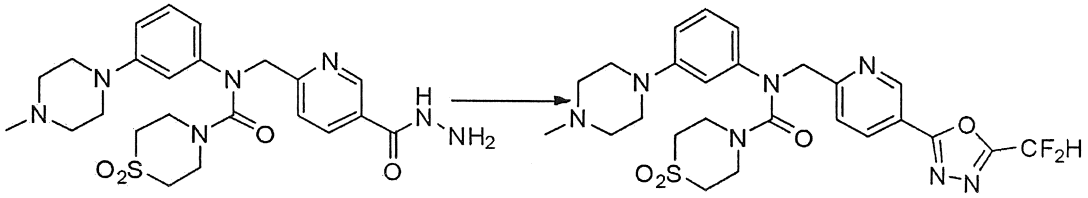
Bước 4: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,118 g, 0,235 mmol) và hydrazin monohydrat (0,114 ml, 2,352 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột

4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu nâu (0,053 g, 45,0%).

Bước 5: Hợp chất 21627

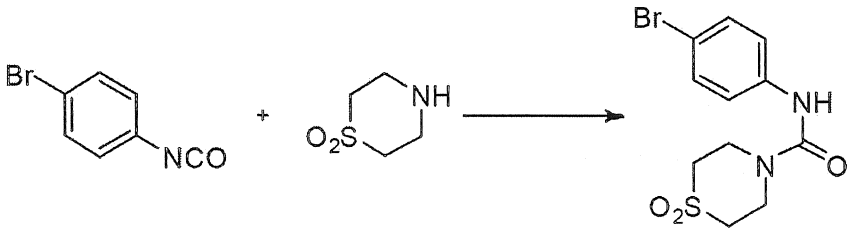


N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,053 g, 0,106 mmol), trietylamin (0,074 ml, 0,528 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,034 ml, 0,317 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu (0,005 g, 8,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,39 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,15 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,10 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 3,81 - 3,67 (m, 4H), 3,63 - 3,58 (m, 4H), 2,95 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,88 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 562,4 (M^+ + 1).

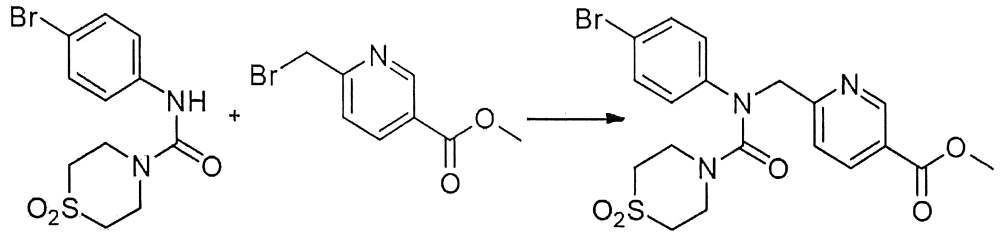
Ví dụ 241. Hợp chất 21628: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-bromo-4-isoxyanatobenzen (1,000 g, 5,050 mmol) trong dietylete (20 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,683 g, 5,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,622 g, 96,4%).

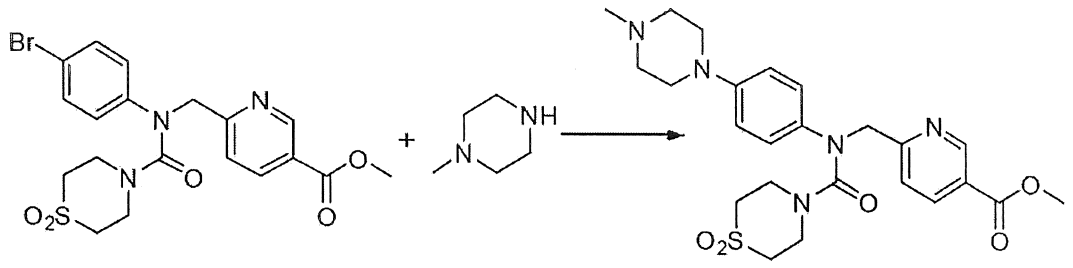
Bước 2: Metyl 6-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,810 g, 2,431 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,097 g, 2,431 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,559 g, 2,431 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(4-bromophenyl)-1,1-

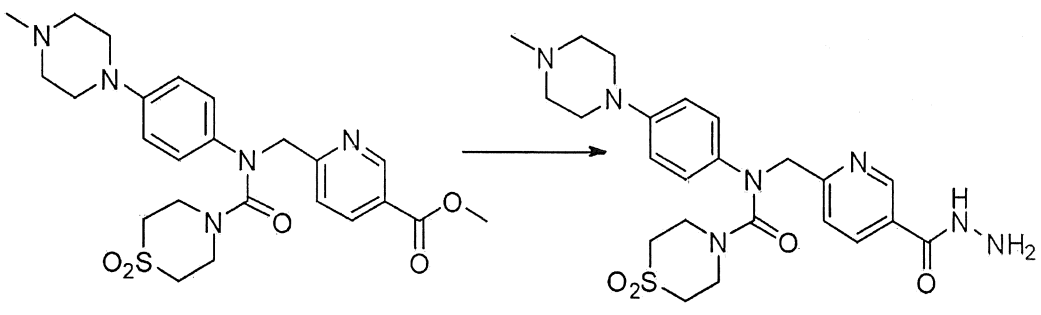
dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,298 g, 25,4%).

Bước 3: Metyl 6-((N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



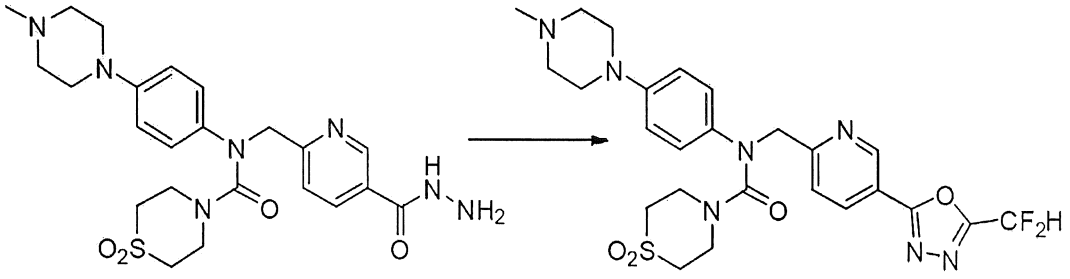
Metyl 6-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,400 g, 0,829 mmol), 1-metylpiperazin (0,111 ml, 0,995 mmol), natri tert-butoxit (0,096 g, 0,995 mmol) và Bis(tri-tert-butylphosphine)Pd (0,042 g, 0,083 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong toluen (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,128 g, 30,8%).

Bước 4: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,128 g, 0,255 mmol) và hydrazin monohydrat (0,124 ml, 2,552 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu nâu (0,072 g, 56,3%).

Bước 5: Hợp chất 21628



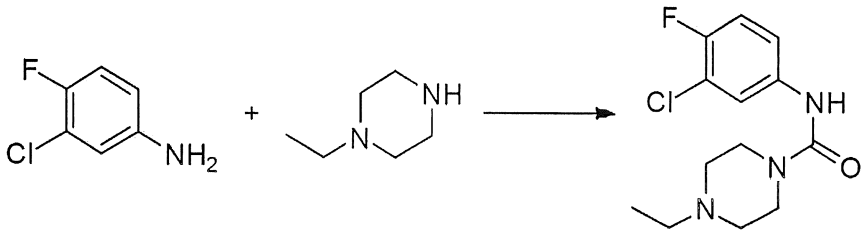
N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,072 g, 0,144 mmol), trietylamin (0,100 ml, 0,719 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,047 ml, 0,431 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-

yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu (0,006 g, 7,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, 1H, J = 2,3, 0,9 Hz), 8,39 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 51,7 Hz), 6,81 - 6,63 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 4H), 3,29 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,96 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,77 (s, 4H), 2,50 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 562,3 (M^+ + 1).

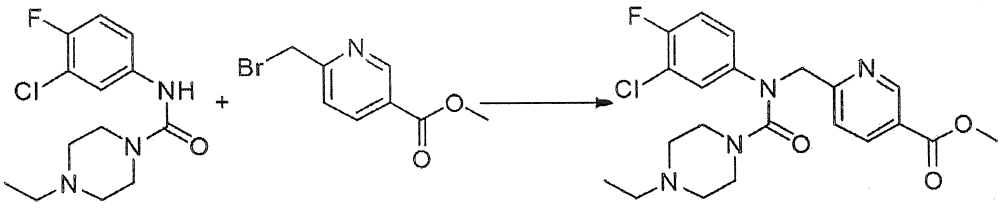
Ví dụ 242. Hợp chất 21629: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



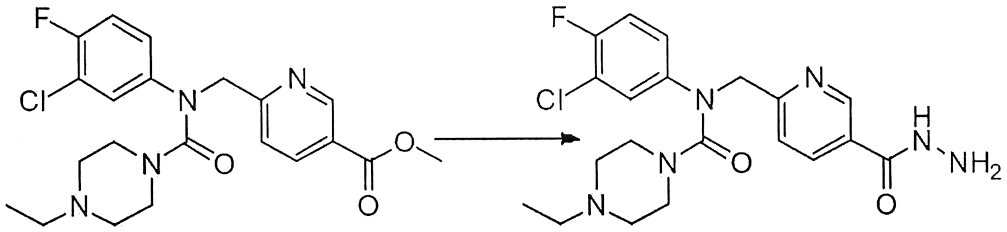
Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (0,500 g, 3,435 mmol), 1,1'-cacbonyldiimidazole (0,613 g, 3,779 mmol) và trietylamin (0,575 ml, 4,122 mmol) trong axetonitril (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với 1-etylpiperazin (0,458 ml, 3,607 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu tía (0,410 g, 41,8%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,410 g, 1,435 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,069 g, 1,722 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,363 g, 1,578 mmol), và được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,190 g, 30,4%).

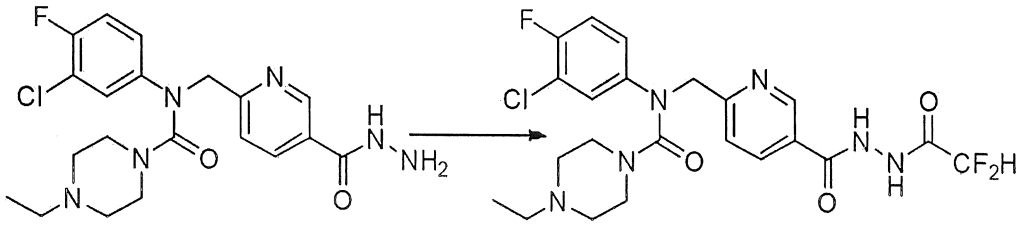
Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 6-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,190 g, 0,437 mmol) và hydrazin monohydrat (0,425 ml, 8,738 mmol) trong etanol (5 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Sản phẩm thô N-

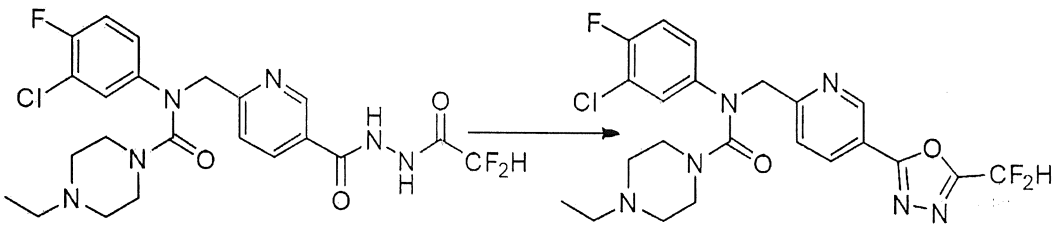
(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,039 g, 20,5%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,039 g, 0,090 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,023 ml, 0,135 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,020 ml, 0,179 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Sản phẩm thô N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,021 g, 45,7%, dầu màu vàng).

Bước 5: Hợp chất 21629



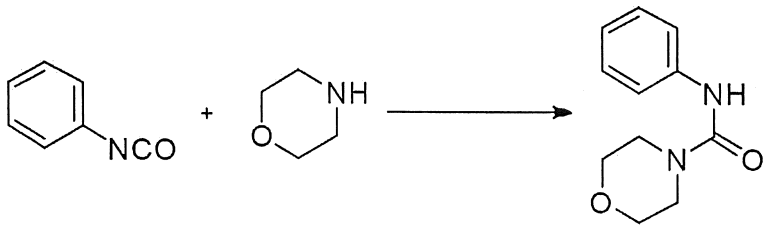
Hỗn hợp của N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,021 g, 0,041 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,047

g, 0,363 mmol) trong tetrahydrofuran (1 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. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,007 g, 32,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,08 - 6,80 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 3,36 - 3,35 (m, 4H), 2,45 - 2,39 (m, 6H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H),; LRMS (ES) m/z 495,2 (M^+ + 1).

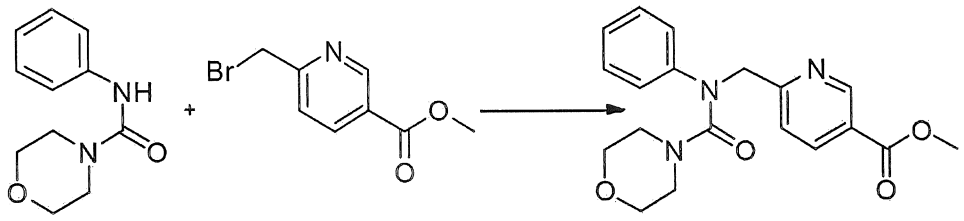
Ví dụ 243. Hợp chất 21630: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



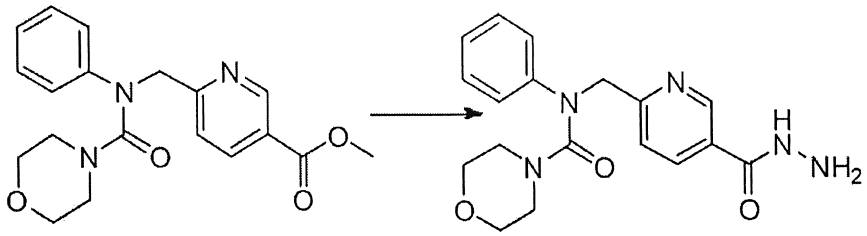
Dung dịch isoxyanatobenzen (1,000 g, 8,395 mmol) và morpholin (0,726 ml, 8,395 mmol) trong dietylete (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,717 g, 99,2%).

Bước 2: Metyl 6-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,970 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,039 g, 0,970 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,223 g, 0,970 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,294 g, 85,4%).

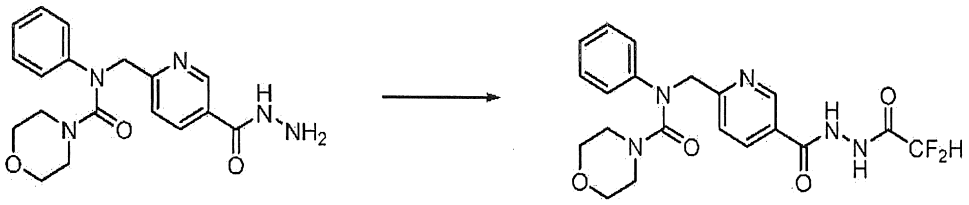
Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



Metyl 6-((N-phenylmorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,294 g, 0,828 mmol) và hydrazin monohydrat (0,403 ml, 8,284 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 110°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-15%) để thu được

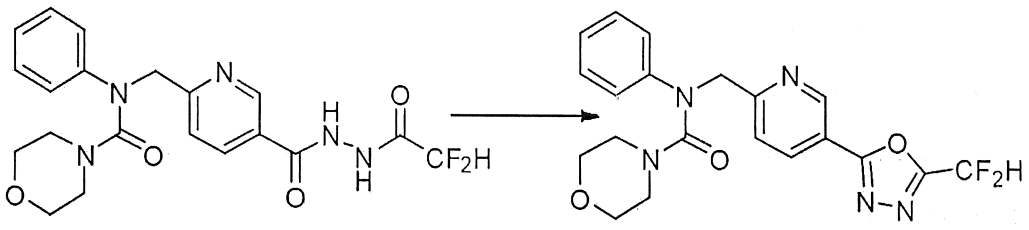
N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu (0,294 g, 100,0%).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit



N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,294 g, 0,828 mmol), trietylamin (0,577 ml, 4,142 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,270 ml, 2,485 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,130 g, 44,2%).

Bước 5: Hợp chất 21630



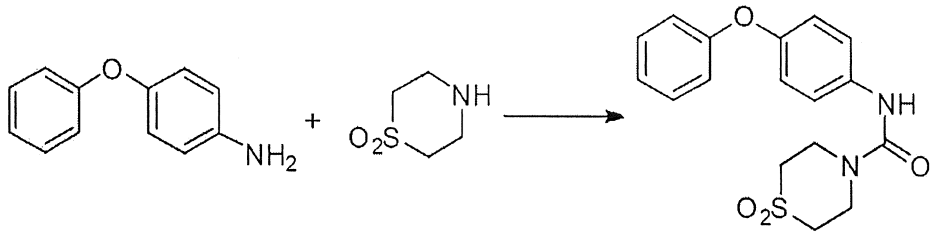
N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit (0,130 g, 0,300 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,107 g, 0,450 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở

80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylmorpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,089 g, 71,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,37 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,01 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,53 (dd, 4H, J = 5,6, 4,0 Hz), 3,28 (dd, 4H, J = 5,6, 4,0 Hz); LRMS (ES) m/z 416,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 244. Hợp chất 21631: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

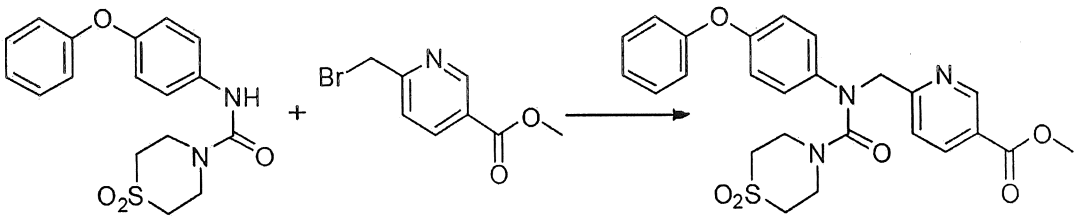
Bước 1: N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 4-phenoxyanilin (0,300 g, 1,620 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,693 ml, 9,718 mmol) trong diclorometan (20 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,240 g, 0,810 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung thiomorpholin 1,1-dioxit (0,219 g, 1,620 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được pha loãng với dietylete (20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng

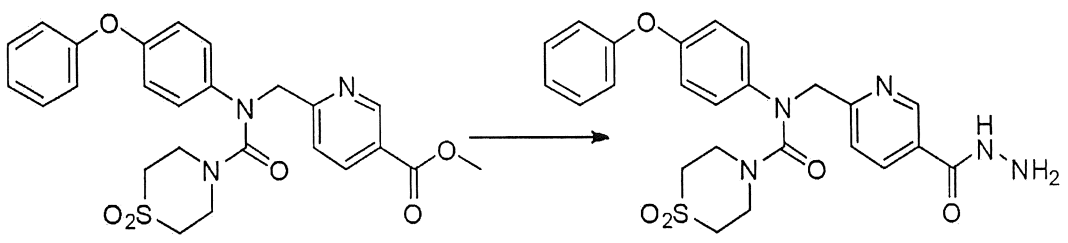
dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,319 g, 56,9%).

Bước 2: Metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,319 g, 0,921 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,037 g, 0,921 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,212 g, 0,921 mmol), và được khuấy bổ sung trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu nâu (0,372 g, 81,5%).

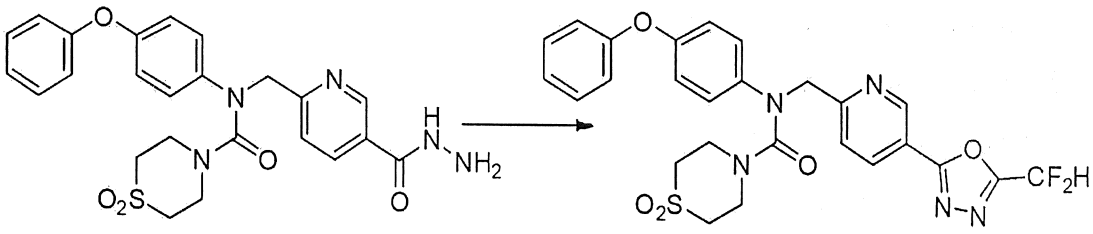
Bước 3: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,372 g, 0,750 mmol) và hydrazin monohydrat

(0,365 ml, 7,503 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 5-10%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu (0,203 g, 54,6%).

Bước 4: Hợp chất 21631



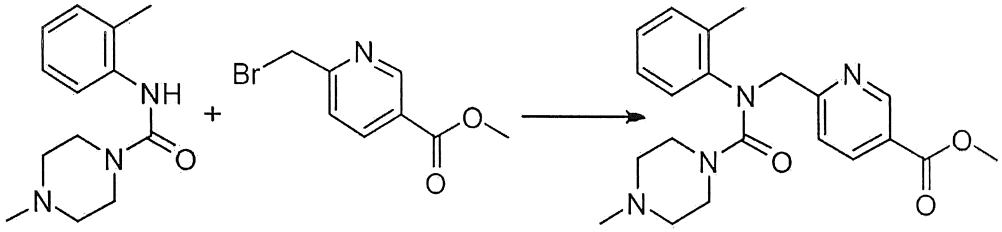
N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,203 g, 0,410 mmol), trietylamin (0,285 ml, 2,048 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,134 ml, 1,229 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-phenoxyphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng bọt màu nâu (0,196 g, 86,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,40 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m,

3H), 7,08 - 6,79 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 3,00 - 2,92 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 556,2 ($M^+ + 1$).

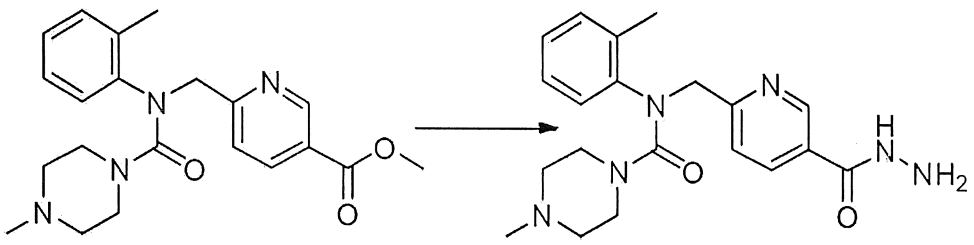
Ví dụ 245. Hợp chất 21632: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



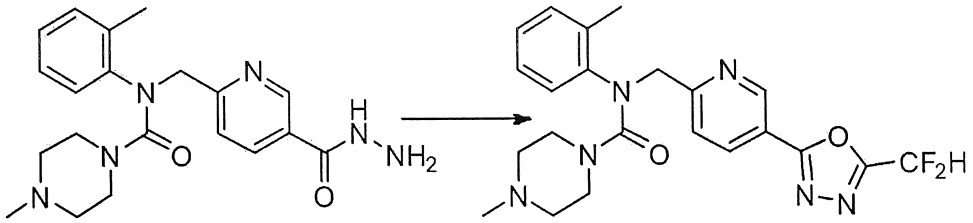
Dung dịch 4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,480 g, 2,057 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,082 g, 2,057 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,473 g, 2,057 mmol), và được khuấy bổ sung trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng bọt màu trắng (0,335 g, 42,6%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,335 g, 0,876 mmol) và hydrazin monohydrat (0,426 ml, 8,759 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,284 g, 84,8%).

Bước 3: Hợp chất 21632

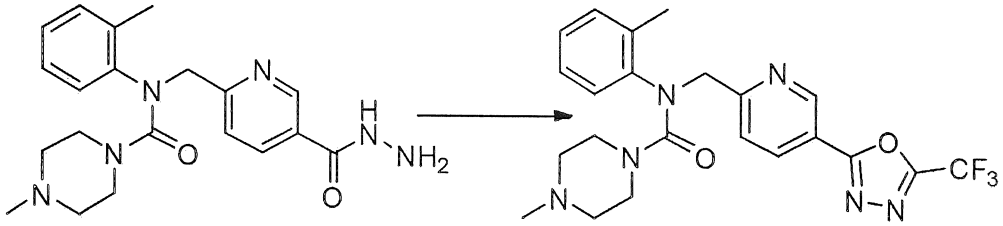


N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,142 g, 0,371 mmol), trietylamin (0,259 ml, 1,856 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,121 ml, 1,114 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu cam (0,057 g, 34,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,37 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,28 - 7,10 (m, 4H), 7,08 (t, 1H), 4,93

(s, 2H), 3,30 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,33 - 2,28 (m, 6H), 2,26 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 443,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 246. Hợp chất 21633: 4-Metyl-N-(o-tolyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit

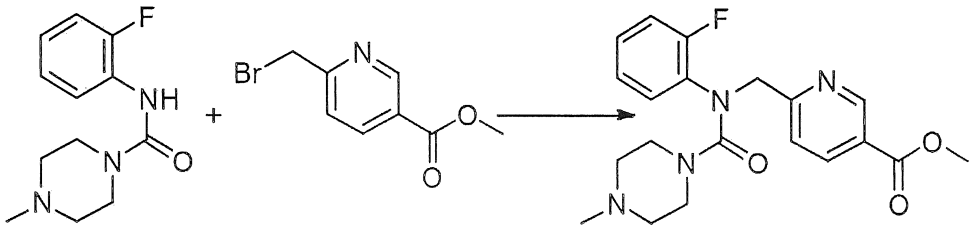


N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-cacboxamit (0,142 g, 0,371 mmol), trietylamin (0,259 ml, 1,856 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,157 ml, 1,114 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được 4-metyl-N-(o-tolyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,129 g, 75,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 - 9,21 (m, 1H), 8,37 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,27 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,27 - 2,26 (m, 10H); LRMS (ES) m/z 461,4 (M^+ + 1).

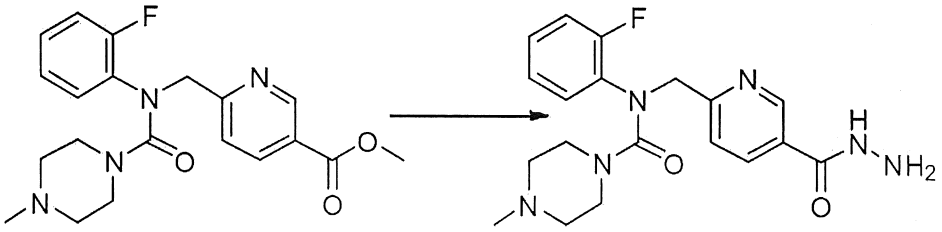
Ví dụ 247. Hợp chất 21634: N-(2-flophenyl)-4-metyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((N-(2-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(2-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,380 g, 1,601 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,064 g, 1,601 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở cùng nhiệt độ được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,368 g, 1,601 mmol), và được khuấy bổ sung trong 3 giờ, và tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(2-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng bọt màu trắng (0,405 g, 65,4%).

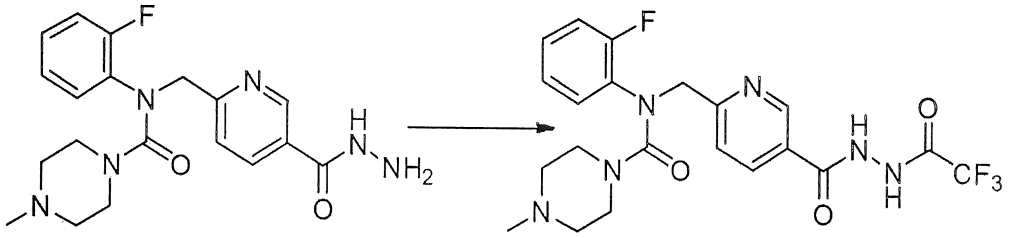
Bước 2: N-(2-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((N-(2-flophenyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,405 g, 1,048 mmol) và hydrazin monohydrat (0,509 ml, 10,481 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc

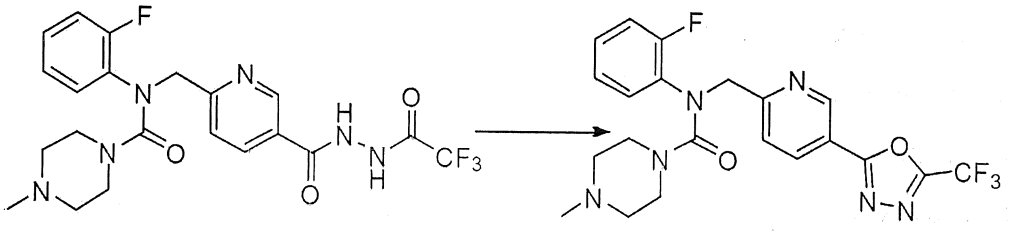
trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,223 g, 55,0%).

Bước 3: N-(2-flophenyl)-4-metyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



N-(2-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-metylpiperazin-1-cacboxamit (0,111 g, 0,287 mmol), trietylamin (0,200 ml, 1,436 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,122 ml, 0,862 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(2-flophenyl)-4-metyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,076 g, 54,8%).

Bước 4: Hợp chất 21634

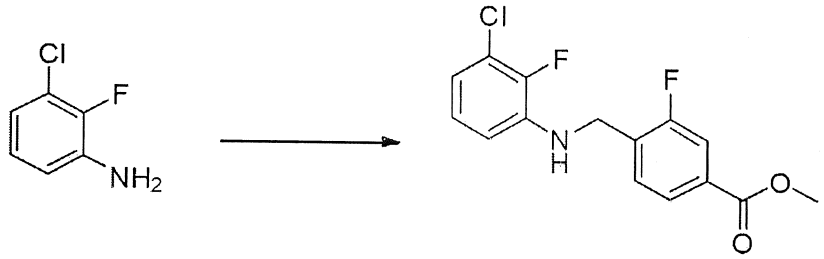


N-(2-flophenyl)-4-metyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,076 g, 0,158 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,056 g, 0,236 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(2-flophenyl)-4-metyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu cam (0,052 g, 71,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,37 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 6,4, 2,8 Hz), 7,25 - 7,09 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,27 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,34 - 2,19 (m, 10H); LRMS (ES) m/z 465,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 248. Hợp chất 21643: (S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit

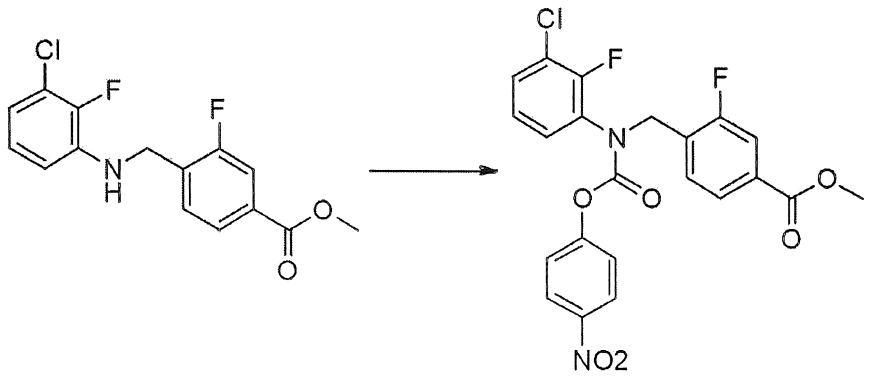
Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch 2-cloro-3-floanilin (1,000 g, 6,870 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (6,110 g, 24,732 mmol) và kali cacbonat (1,867 g, 7,557 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan

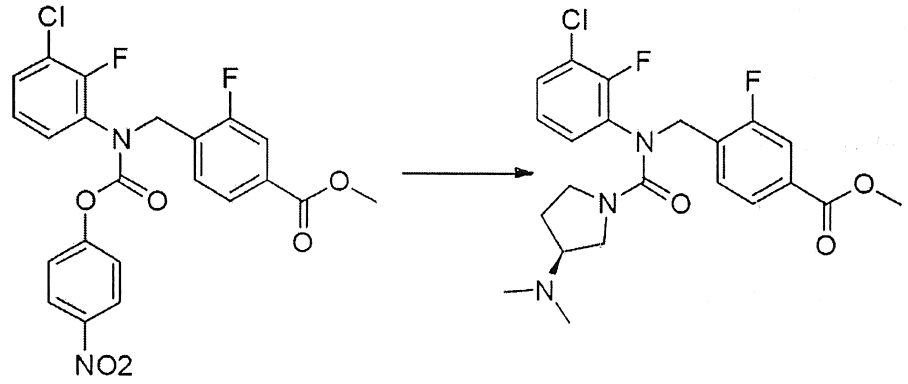
= 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,950 g, 44,4%).

Bước 2: Metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



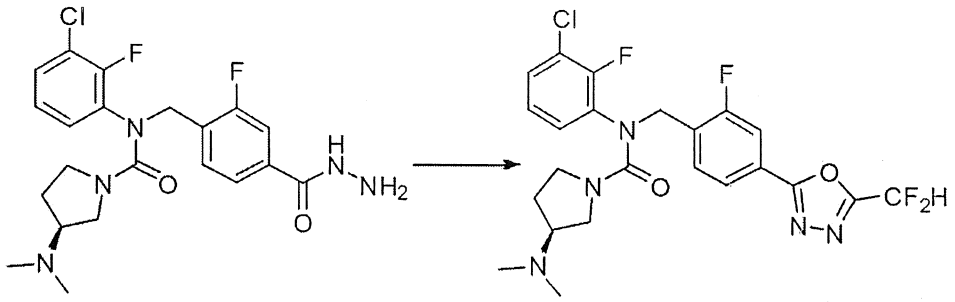
Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (1,000 g, 3,208 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,970 g, 4,812 mmol) và kali cacbonat (0,887 g, 6,416 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat product dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,754 g, 49,3%).

Bước 3: Metyl (S)-4-((N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



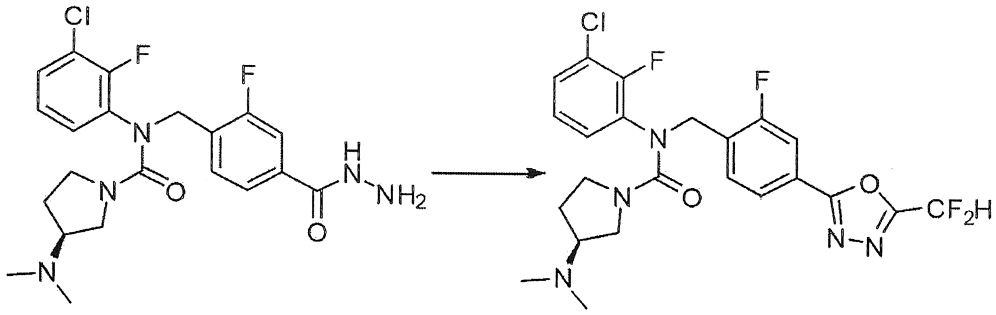
Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,629 mmol), (S)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,216 g, 1,888 mmol) và kali cacbonat (0,435 g, 3,146 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl (S)-4-((N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,224 g, 78,8%).

Bước 4: (S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Metyl (S)-4-((N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,202 g, 0,447 mmol) và hydrazin monohydrat (0,217 ml, 4,470 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,193 g, 95,5%).

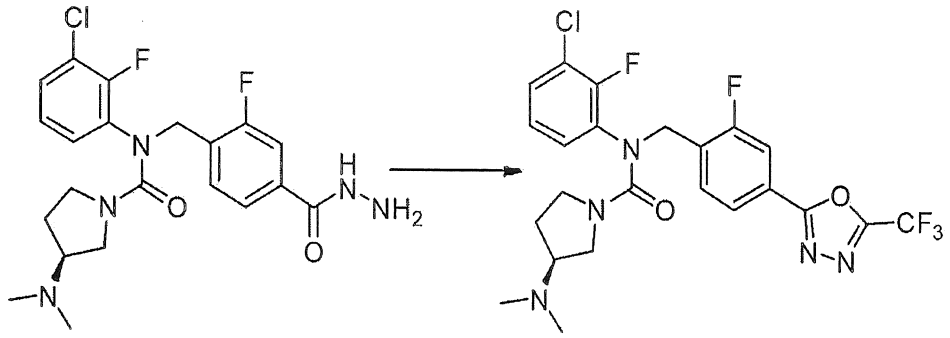
Bước 5: Hợp chất 21643



(S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,096 g, 0,212 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,069 ml, 0,637 mmol) và trietylamin (0,148 ml, 1,062 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,039 g, 35,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 6,77 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,01 (dt, 1H, J = 12,4, 6,4 Hz), 1,82 - 1,72 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 512,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 249. Hợp chất 21644: (S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit

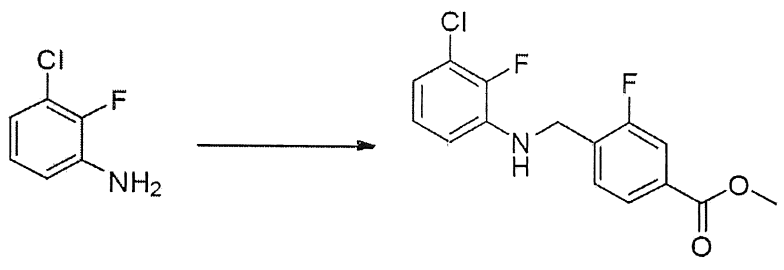


(S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,096 g, 0,212 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,090 ml, 0,637 mmol) và trietylamin (0,148 ml, 1,062 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (S)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,025 g, 22,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,30 (ddd, 1H, J = 7,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,33 (s, 1H), 1,27 (s, 1H); LRMS (ES) m/z 530,2 (M^+ + 1).

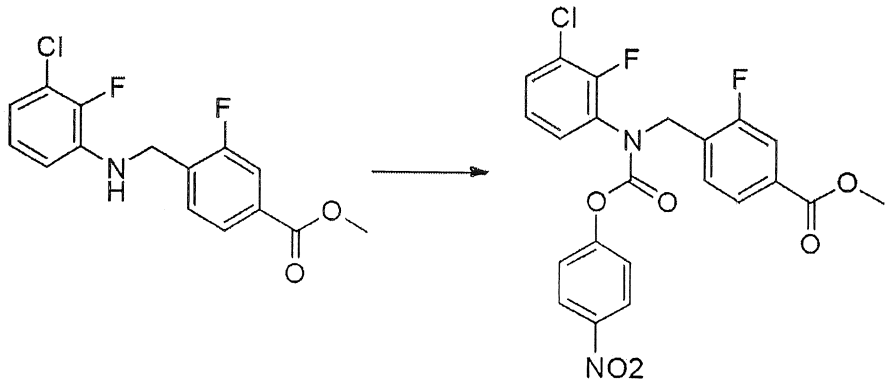
Ví dụ 250. Hợp chất 21645: (R)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



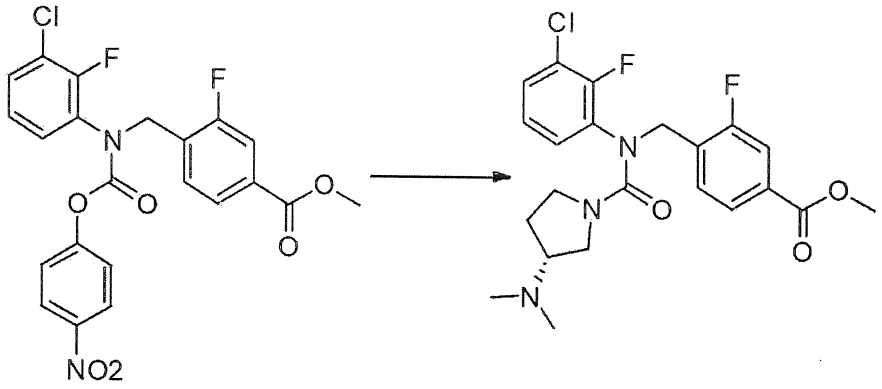
Dung dịch 2-cloro-3-floanilin (1,000 g, 6,870 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,867 g, 7,557 mmol) và kali cacbonat (1,899 g, 13,74 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,950 g, 44,4%).

Bước 2: Metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



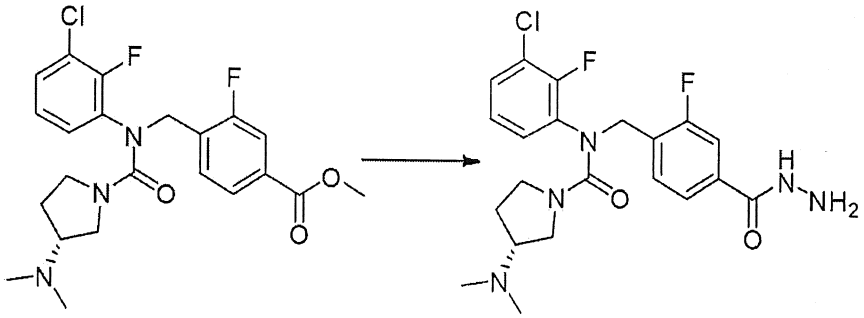
Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (1,000 g, 3,208 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,970 g, 4,812 mmol) và kali cacbonat (0,887 g, 6,416 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,754 g, 49,3%).

Bước 3: Metyl (R)-4-((N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-2-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,629 mmol), (R)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,216 g, 1,888 mmol) và kali cacbonat (0,435 g, 3,146 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl (R)-4-((N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,201 g, 70,7%).

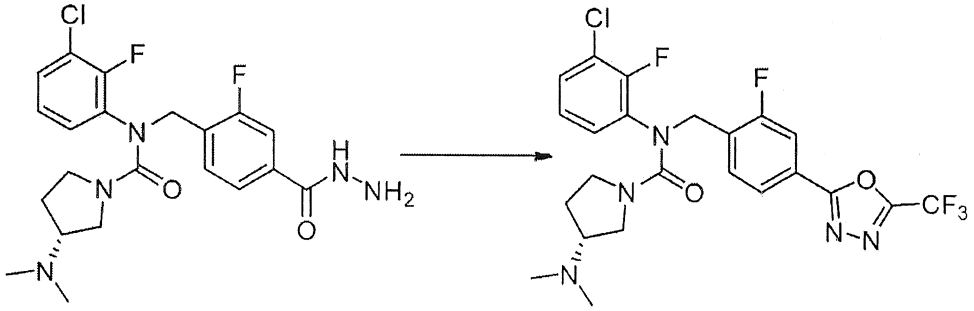
Bước 4: (R)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Metyl (R)-4-((N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,212 g, 0,469 mmol) và hydrazin monohydrat (0,228 ml, 4,691 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó

được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (R)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,201 g, 94,8%).

Bước 5: Hợp chất 21645

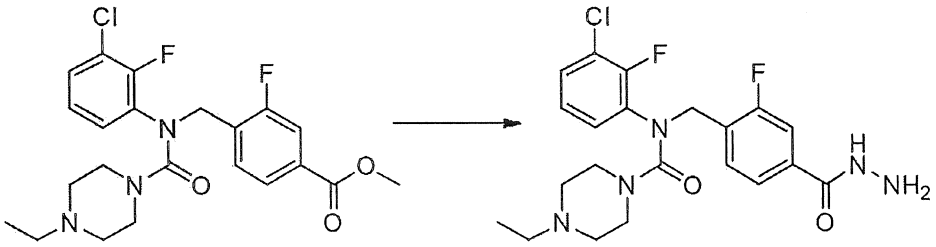


(R)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,101 g, 0,222 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,094 ml, 0,667 mmol) và trietylamin (0,155 ml, 1,112 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (R)-N-(3-cloro-2-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,088 g, 74,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,29 (ddd, 1H, J = 7,9, 6,6, 2,1 Hz), 7,08 - 6,94 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 530,2 (M^+ + 1).

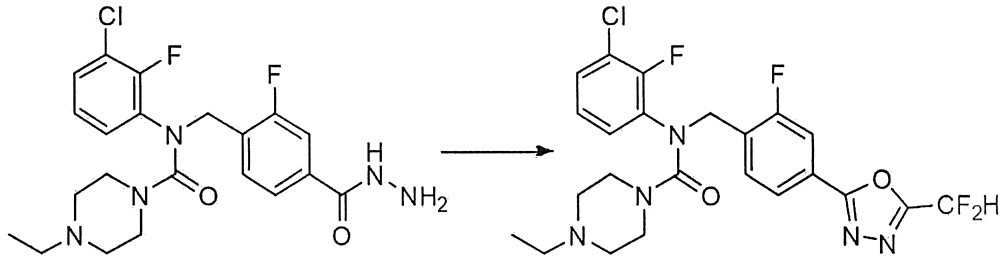
Ví dụ 251. Hợp chất 21646: N-(3-cloro-2-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-cloro-2-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-cloro-2-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,079 g, 0,175 mmol) và hydrazin monohydrat (0,085 ml, 1,748 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-2-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,076 g, 96,2%).

Bước 2: Hợp chất 21646



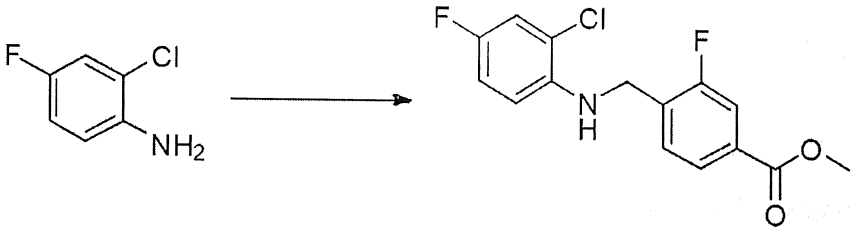
N-(3-cloro-2-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,076 g, 0,168 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,055 ml, 0,505 mmol) và trietylamin (0,117 ml, 0,841 mmol) được

trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-2-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,044 g, 50,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,79 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,10 - 6,78 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,37 (s, 4H), 2,60 - 2,35 (m, 6H), 1,13 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 512,4 (M^+ + 1).

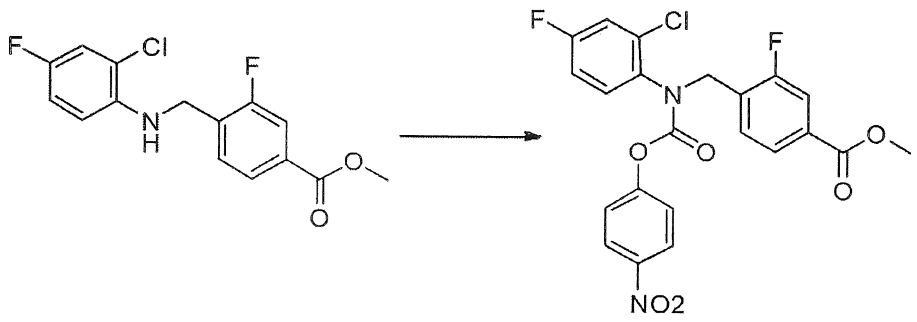
Ví dụ 252. Hợp chất 21650: N-(2-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



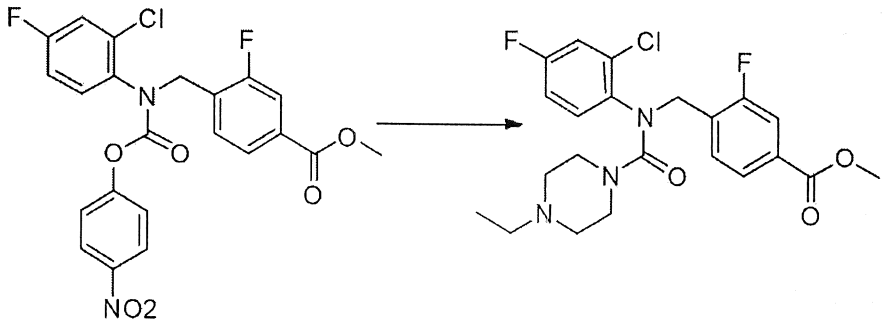
Dung dịch 2-cloro-4-floanilin (1,000 g, 6,870 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,867 g, 7,557 mmol) và kali cacbonat (1,899 g, 13,740 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu xanh lục (0,974 g, 45,5%).

Bước 2: Metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,604 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,485 g, 2,406 mmol) và kali cacbonat (0,443 g, 3,208 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) to metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,441 g, 57,7%).

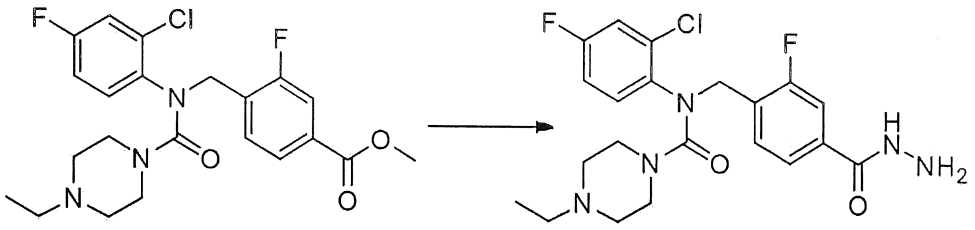
Bước 3: Metyl 4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,629 mmol), 1-etylpiperazin (0,216 g, 1,888 mmol) và kali cacbonat (0,435 g, 3,146 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 7 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung

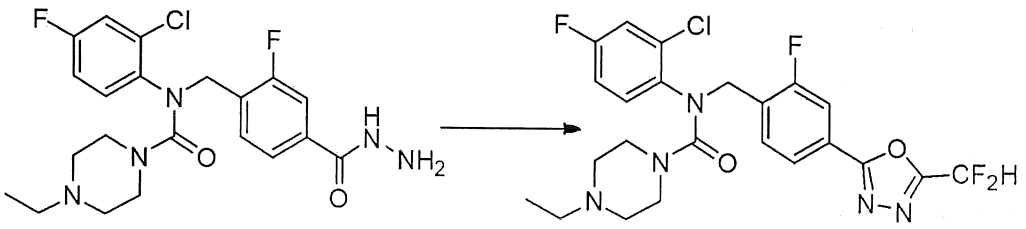
dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,194 g, 68,2%).

Bước 4: N-(2-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,094 g, 0,208 mmol) và hydrazin monohydrat (0,202 ml, 4,160 mmol) trong etanol (1 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-(2-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,074 g, 78,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21650



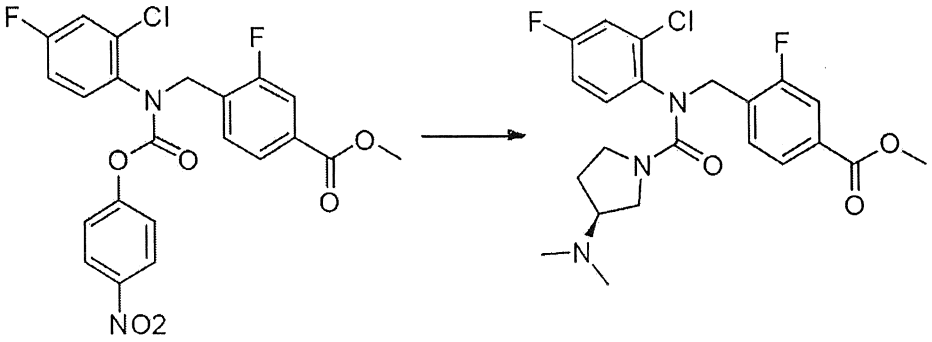
Dung dịch N-(2-cloro-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,074 g, 0,164 mmol) và N,N-

diisopropyletylamin (0,057 ml, 0,328 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,036 ml, 0,328 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(2-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,053 g, 62,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 7,9, 2,8 Hz), 7,03 - 6,77 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 3,32 - 3,33 (m, 4H), 2,49 - 2,39 (m, 6H), 1,12 - 1,13 (m, 3H),; LRMS (ES) m/z 512,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 253. Hợp chất 21651: (S)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit

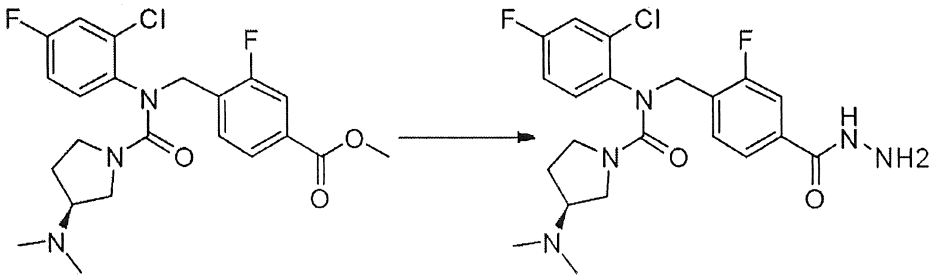
Bước 1: Metyl (S)-4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,629 mmol), (S)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,216 g, 1,888 mmol) và kali cacbonat (0,435 g, 3,146 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 7 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc,

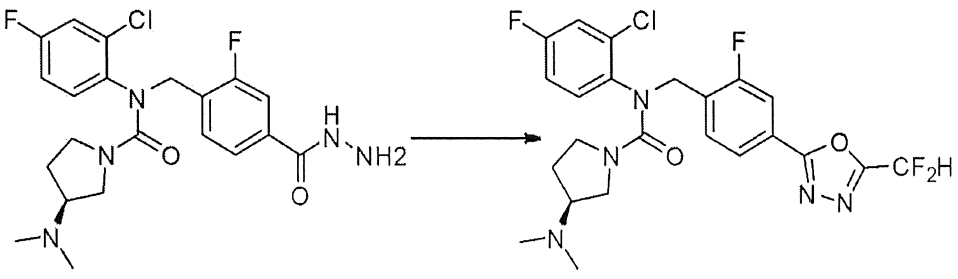
và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl (S)-4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,201 g, 70,7%).

Bước 2: (S)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl (S)-4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,082 g, 0,181 mmol) và hydrazin monohydrat (0,176 ml, 3,629 mmol) trong etanol (3 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (S)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,072 g, 87,8%, dầu màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 21651

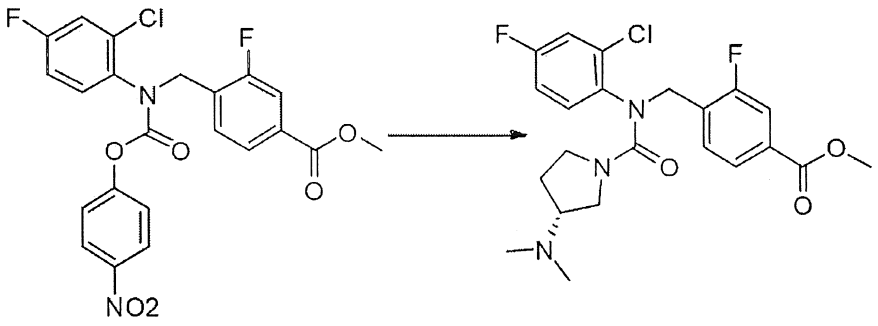


Dung dịch (S)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,072 g, 0,159 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,056 ml, 0,319 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,035 ml, 0,319 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được (S)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,038 g, 46,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,86 (dd 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,65 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,5 Hz), 7,18 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,8 Hz), 7,03 - 6,77 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,92 - 2,92 (m, 1H), 2,78 - 2,75 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,99 (m, 1H),; LRMS (ES) m/z 512,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 254. Hợp chất 21652: (R)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit

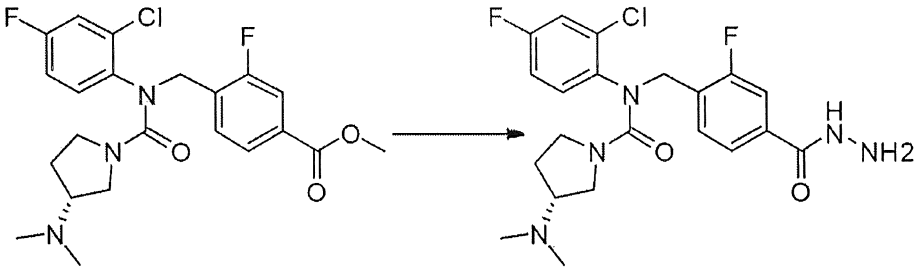
Bước 1: Metyl (R)-4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((2-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,629 mmol), (R)-

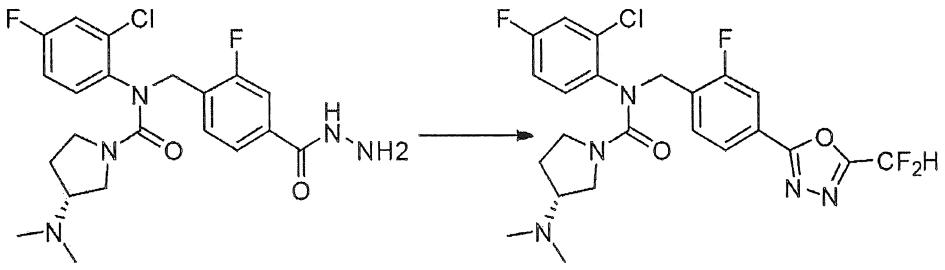
N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,216 g, 1,888 mmol) và kali cacbonat (0,435 g, 3,146 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 7 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-100%) để thu được metyl (R)-4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,167 g, 58,7%).

Bước 2: (R)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl (R)-4-((N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,089 g, 0,197 mmol) và hydrazin monohydrat (0,191 ml, 3,939 mmol) trong etanol (3 ml) 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. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô (R)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,082 g, 92,1%, dầu màu vàng).

Bước 3: Hợp chất 21652

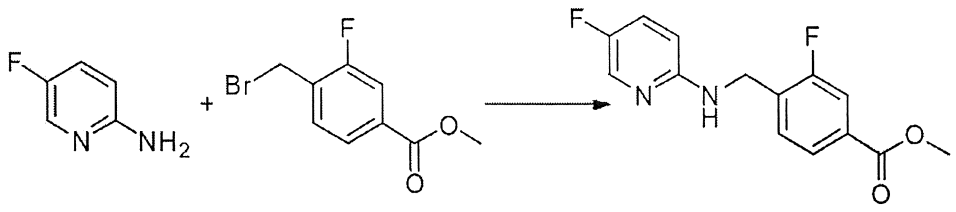


Dung dịch (R)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,082 g, 0,181 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (0,063 ml, 0,363 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,039 ml, 0,363 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được (R)-N-(2-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,041 g, 43,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,0, 2,8 Hz), 7,03 - 6,77 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 3,03 - 2,98 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,04 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,90 (m, 1H),; LRMS (ES) m/z 512,5 (M^+ + 1).

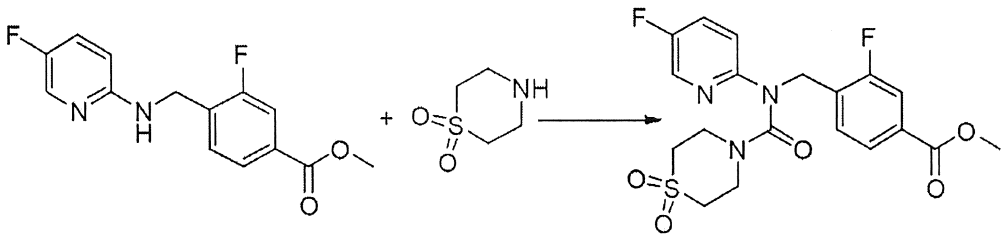
Ví dụ 255. Hợp chất 21653: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((5-flopyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat



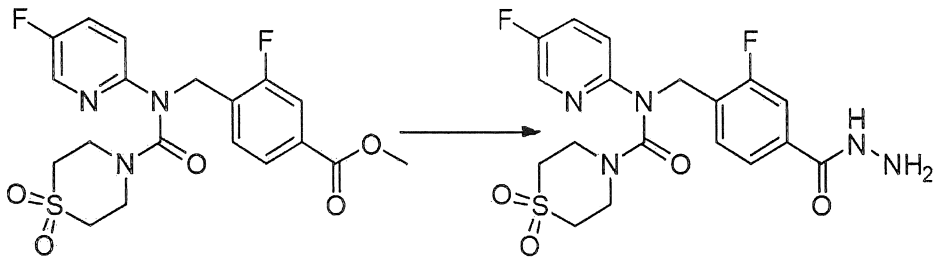
Dung dịch 5-flopyridin-2-amin (0,448 g, 4,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,988 g, 4,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,393 ml, 8,000 mmol) trong axetonitril (16 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(((5-flopyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,147 g, 13,2%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(5-flopyridin-2-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



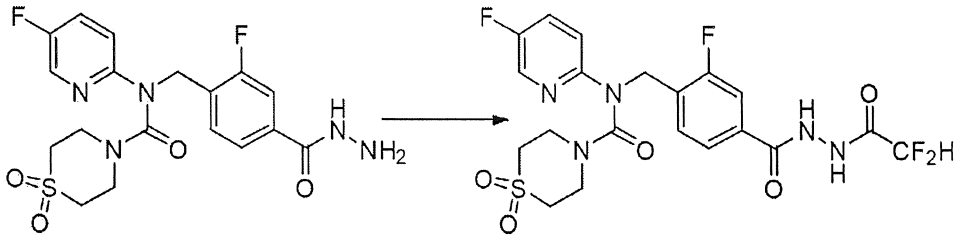
Dung dịch metyl 3-flo-4-(((5-flopyridin-2-yl)amino)metyl)benzoat (0,147 g, 0,528 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,551 ml, 3,165 mmol) và triphosgen (0,078 g, 0,264 mmol) trong diclorometan (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,071 g, 0,528 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(5-flopyridin-2-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,180 g, 77,5%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(5-flopyridin-2-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,180 g, 0,409 mmol) và hydrazin monohydrat (0,397 ml, 8,174 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu không màu (0,139 g, 77,3%).

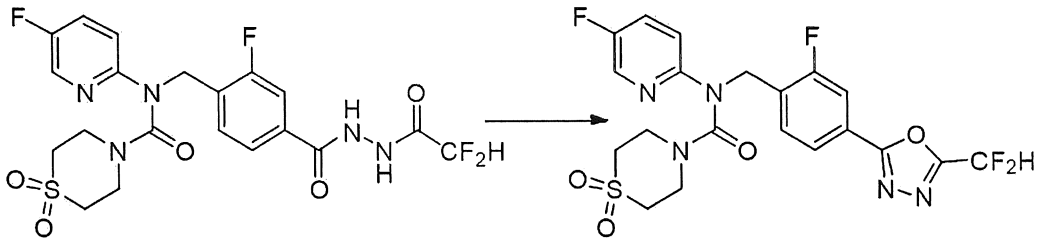
Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,139 g, 0,316 mmol) và trietylamin (0,088 ml, 0,632 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,035 ml, 0,284 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được

chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,078 g, 47,7%).

Bước 5: Hợp chất 21653

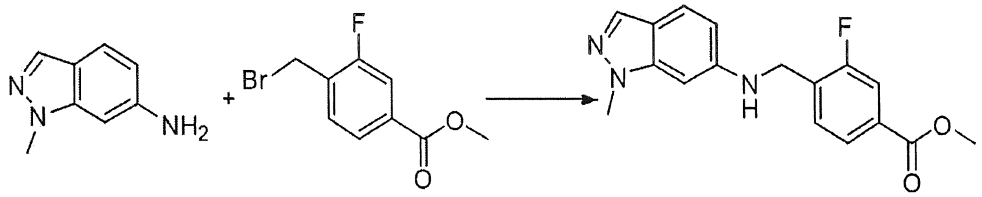


Dung dịch N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,039 g, 0,075 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,066 ml, 0,377 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với metansunfonyl clorua (0,007 ml, 0,090 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(5-flopyridin-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,018 g, 48,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 10,1, 1,2 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45 - 7,44 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,96 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 500,5 (M^+ + 1).

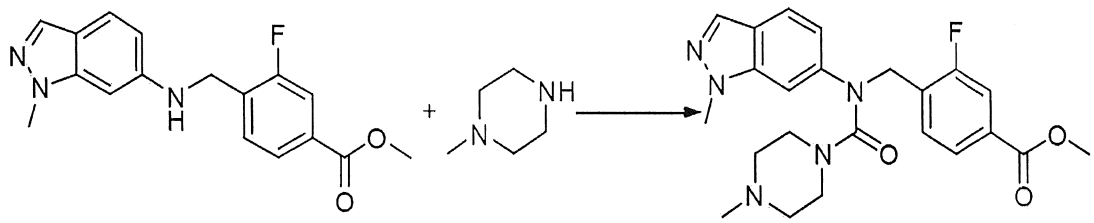
Ví dụ 256. Hợp chất 21654: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 1-metyl-1H-indazol-6-amin (0,294 g, 2,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,494 g, 2,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,697 ml, 4,000 mmol) trong axetonitril (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn dạng bọt màu xanh lục (0,364 g, 58,0%).

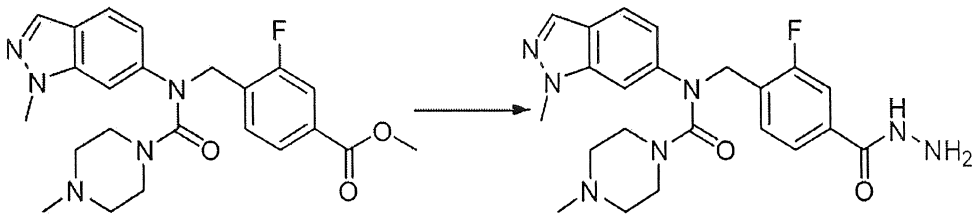
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,364 g, 1,160 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,213 ml, 6,963 mmol) và triphosgen (0,172 g, 0,580 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với 1-metylpiperazin (0,129 ml, 1,160 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

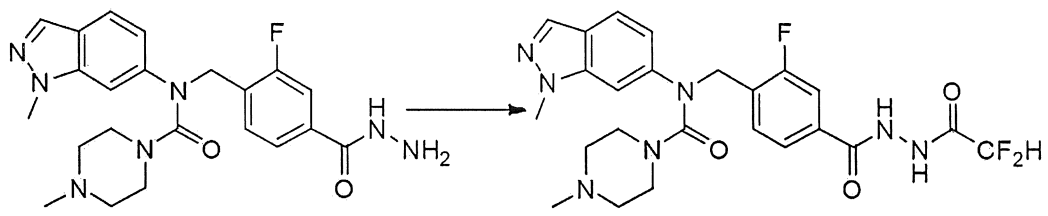
được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu xanh lục (0,384 g, 75,2%).

Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit



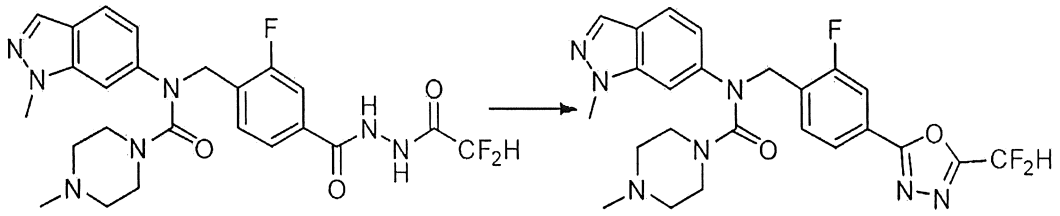
Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,384 g, 0,873 mmol) và hydrazin monohydrat (0,849 ml, 17,461 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,262 g, 68,2%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,262 g, 0,595 mmol) và trietylamin (0,166 ml, 1,191 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,067 ml, 0,536 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,199 g, 64,7%).

Bước 5: Hợp chất 21654

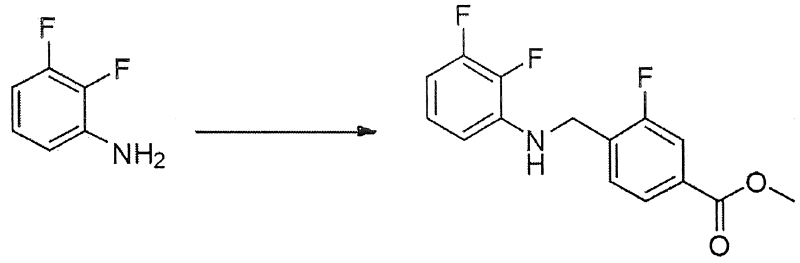


Hỗn hợp của N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,100 g, 0,193 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,069 g, 0,290 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được làm nóng ở 150°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,022 g, 23,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 7,88 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H, *J* = 8,6, 0,5 Hz), 7,07 (t, 1H, *J* = 0,8 Hz), 6,95 (dd, 1H, *J* = 8,6, 1,8 Hz), 6,92 (t, 1H, *J* = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,34 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz), 2,27 - 2,24 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 500,6 (M^+ + 1).

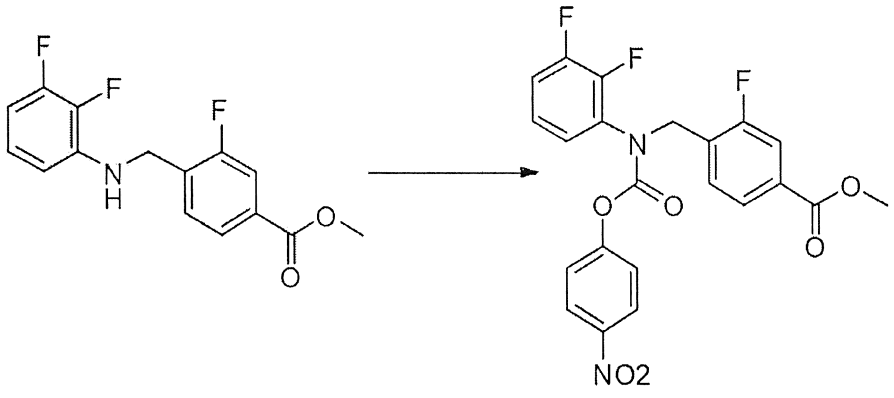
Ví dụ 257. Hợp chất 21655: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((2,3-diflophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



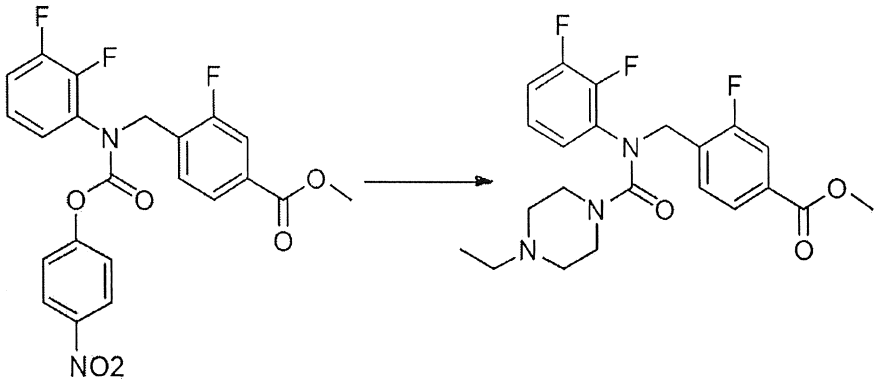
Dung dịch 2,3-difloanilin (1,000 g, 7,745 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,105 g, 8,520 mmol) và kali cacbonat (2,141 g, 15,491 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((2,3-diflophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (0,904 g, 39,5%).

Bước 2: Metyl 4-(((2,3-diflophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



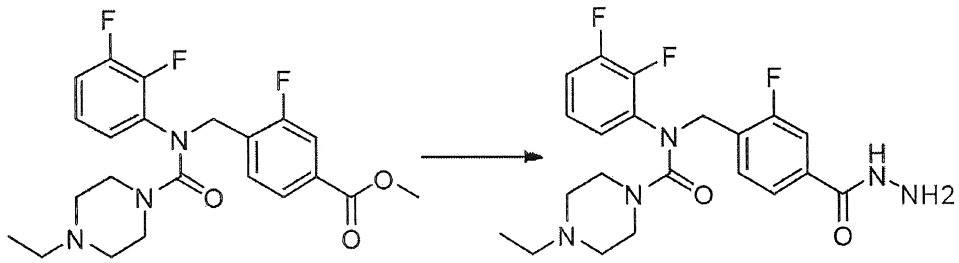
Dung dịch metyl 4-(((2,3-diflophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,693 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,512 g, 2,540 mmol) và kali cacbonat (0,468 g, 3,387 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((2,3-diflophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,425 g, 54,5%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



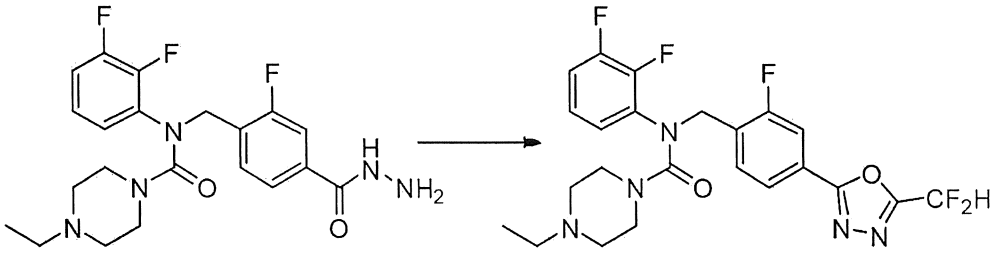
Dung dịch metyl 4-(((2,3-diflophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,652 mmol), 1-etylpiperazin (0,223 g, 1,955 mmol) và kali cacbonat (0,450 g, 3,258 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,165 g, 58,1%)

Bước 4: N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,180 g, 0,413 mmol) và hydrazin monohydrat (0,402 ml, 8,267 mmol) trong etanol (3 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. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,178 g, 98,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21655



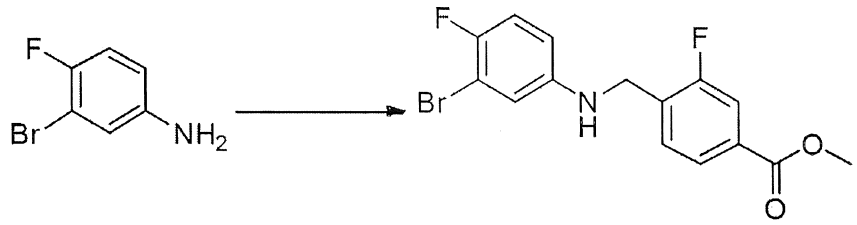
Dung dịch N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,089 g, 0,204 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,071 ml, 0,409 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,044 ml, 0,409 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha

được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 40,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,04 - 6,77 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,33 - 3,34 (m, 4H), 2,45 - 2,37 (m, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,1 Hz),; LRMS (ES) m/z 496,6 (M^+ + 1).

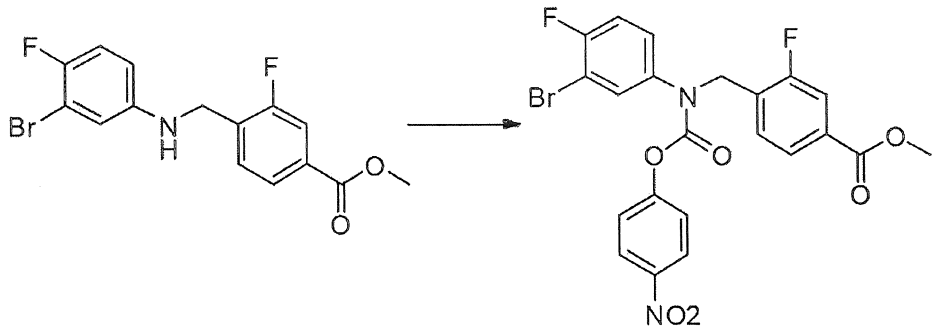
Ví dụ 258. Hợp chất 21656: N-(3-bromo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



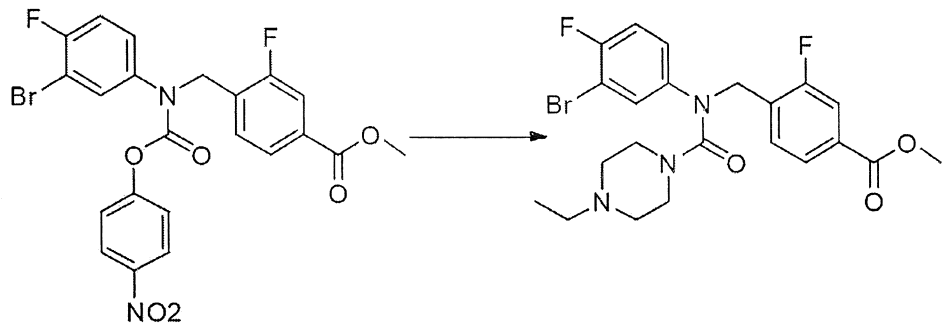
Dung dịch 3-bromo-4-floanilin (1,000 g, 5,263 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,430 g, 5,789 mmol) và kali cacbonat (1,455 g, 10,525 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (1,104 g, 58,9%).

Bước 2: Metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,404 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,424 g, 2,106 mmol) và kali cacbonat (0,388 g, 2,808 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,420 g, 57,4%).

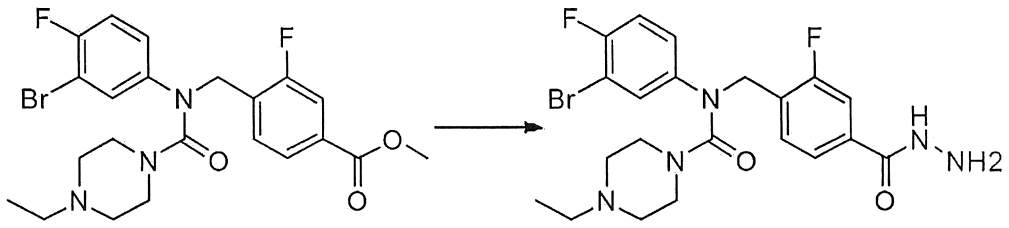
Bước 3: Metyl 4-((N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,576 mmol), 1-etylpiperazin (0,197 g, 1,727 mmol) và kali cacbonat (0,398 g, 2,878 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung

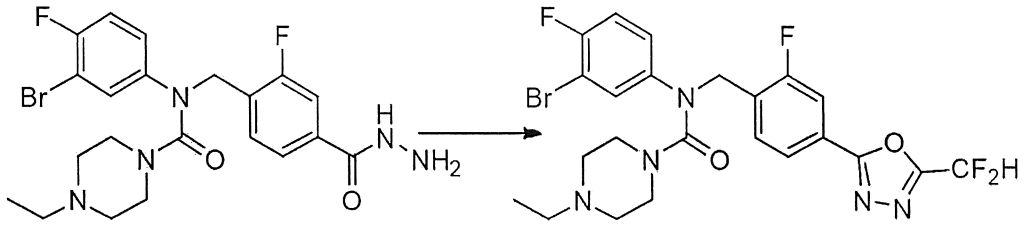
dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,210 g, 70,0%).

Bước 4: N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,130 g, 0,262 mmol) và hydrazin monohydrat (0,255 ml, 5,238 mmol) trong etanol (2 ml) 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. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,129 g, 99,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21656



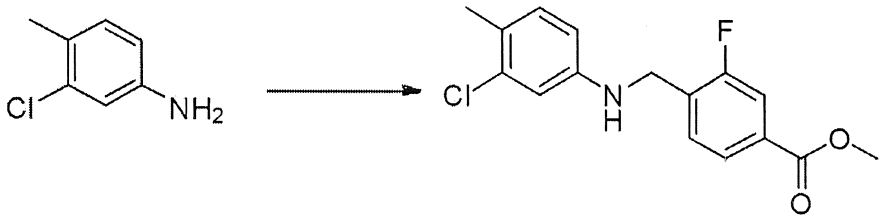
Dung dịch N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,064 g, 0,129 mmol) và N,N-

diisopropyletylamin (0,045 ml, 0,258 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,258 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-bromo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,035 g, 48,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 5,8, 2,6 Hz), 7,09 - 6,78 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,39 - 3,40 (m, 4H), 2,52 - 2,44 (m, 6H), 1,25 - 1,14 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 556,46 (M^+ + 1).

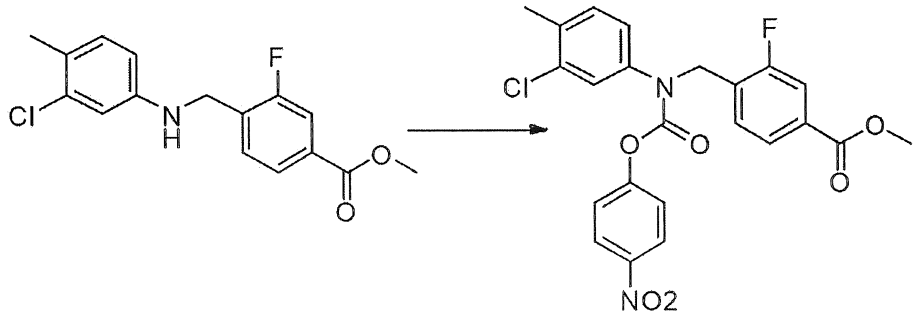
Ví dụ 259. Hợp chất 21657: N-(3-cloro-4-metylphenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



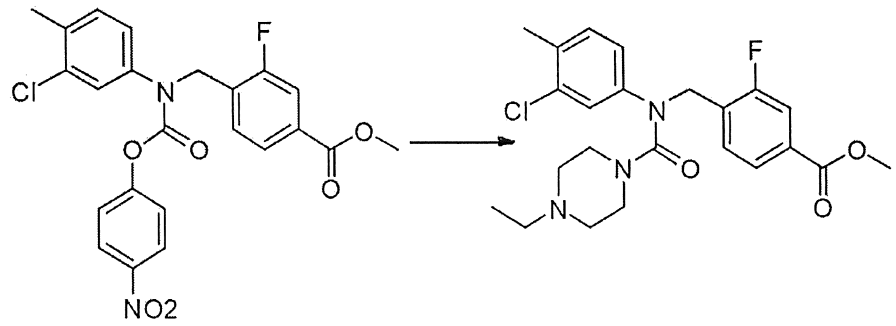
Dung dịch 3-cloro-4-metylanilin (1,000 g, 7,062 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,919 g, 7,768 mmol) và kali cacbonat (1,952 g, 14,124 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,041 g, 47,9%).

Bước 2: Metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,625 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,491 g, 2,437 mmol) và kali cacbonat (0,449 g, 3,249 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,337 g, 43,9%).

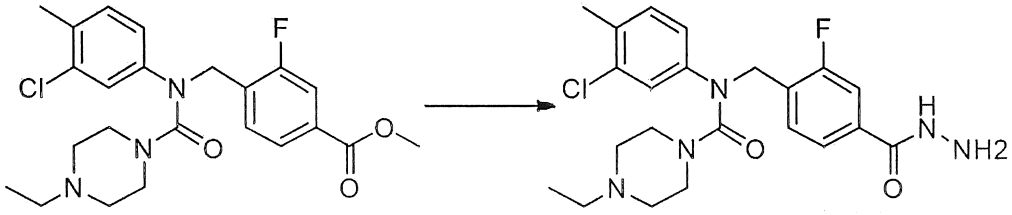
Bước 3: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,634 mmol), 1-etylpiperazin (0,217 g, 1,903 mmol) và kali cacbonat (0,438 g, 3,172 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về

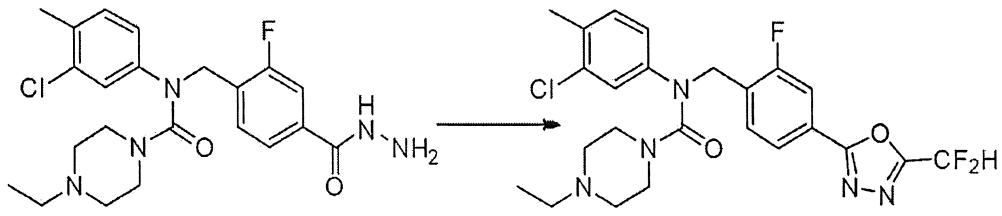
nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,201 g, 70,7%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,280 g, 0,625 mmol) và hydrazin monohydrat (0,608 ml, 12,502 mmol) trong etanol (3 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp, Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,280 g, 100,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21657

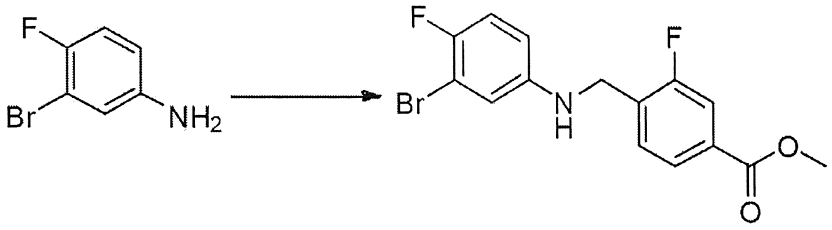


Dung dịch N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,140 g, 0,313 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,109 ml, 0,625 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,068 ml, 0,625 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-cloro-4-metylphenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 41,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 7,10 - 7,10 (m, 1H), 7,03 - 6,73 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,38 - 3,39 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,12 (t, 3H, J = 6,8 Hz),; LRMS (ES) m/z 508,6 (M^+ + 1).

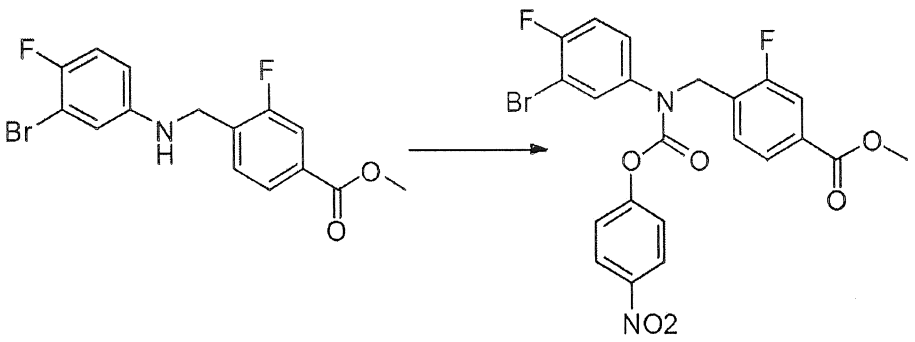
Ví dụ 260. Hợp chất 21658: N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



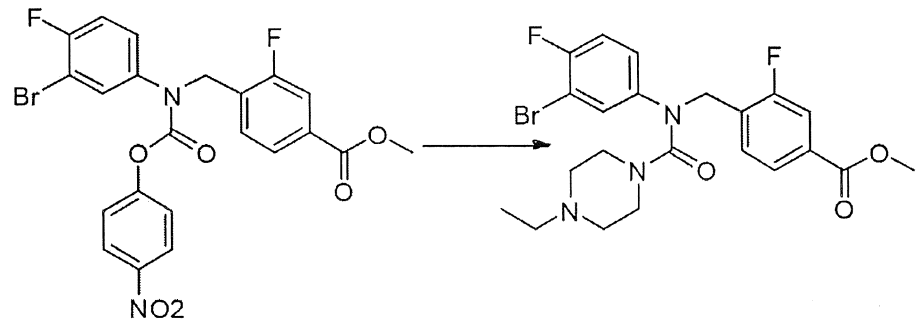
Dung dịch 3-bromo-4-floanilin (1,000 g, 5,263 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,430 g, 5,789 mmol) và kali cacbonat (1,455 g, 10,525 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (1,104 g, 58,9%).

Bước 2: Metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,404 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,424 g, 2,106 mmol) và kali cacbonat (0,388 g, 2,808 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,420 g, 57,4%).

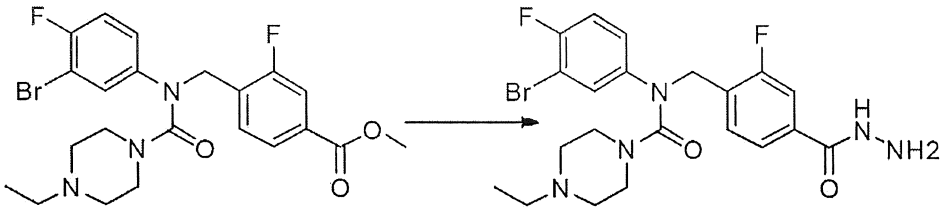
Bước 3: Metyl 4-((N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-bromo-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,576 mmol), 1-etylpiperazin (0,197 g, 1,727 mmol) và kali cacbonat (0,398 g, 2,878 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về

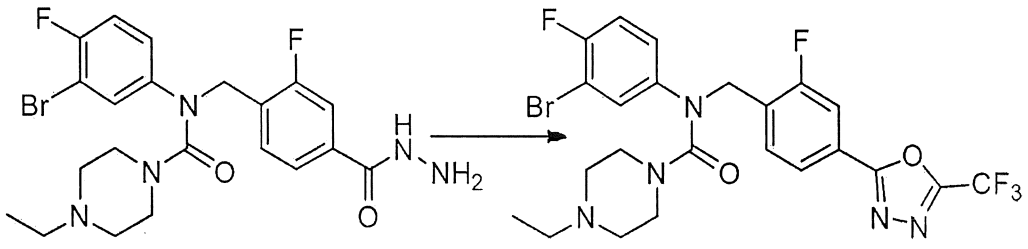
nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,210 g, 70,0%).

Bước 4: N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,130 g, 0,262 mmol) và hydrazin monohydrat (0,255 ml, 5,238 mmol) trong etanol (2 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, và được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,129 g, 99,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21658

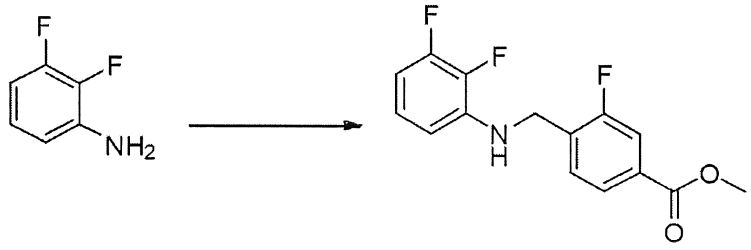


Dung dịch N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,064 g, 0,129 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,045 ml, 0,258 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,036 ml, 0,258 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,039 g, 52,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 5,8, 2,6 Hz), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,39 - 3,40 (m, 4H), 2,51 - 2,43 (m, 6H), 1,13 - 1,14 (m, 3H),; LRMS (ES) m/z 574,57 (M^+ + 1).

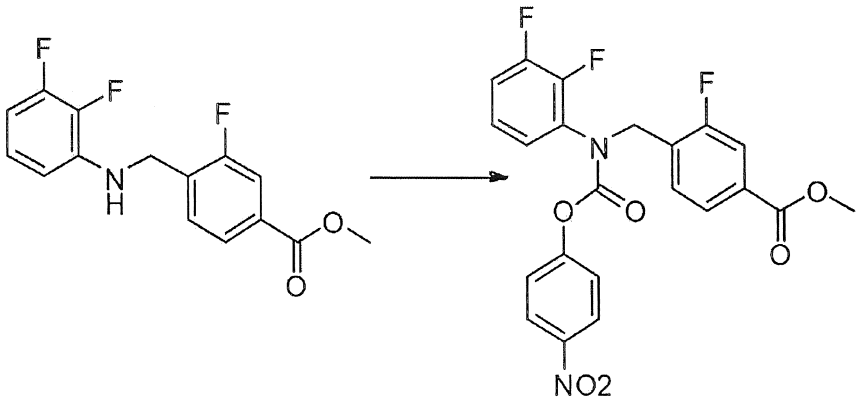
Ví dụ 261. Hợp chất 21659: N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((2,3-diflophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



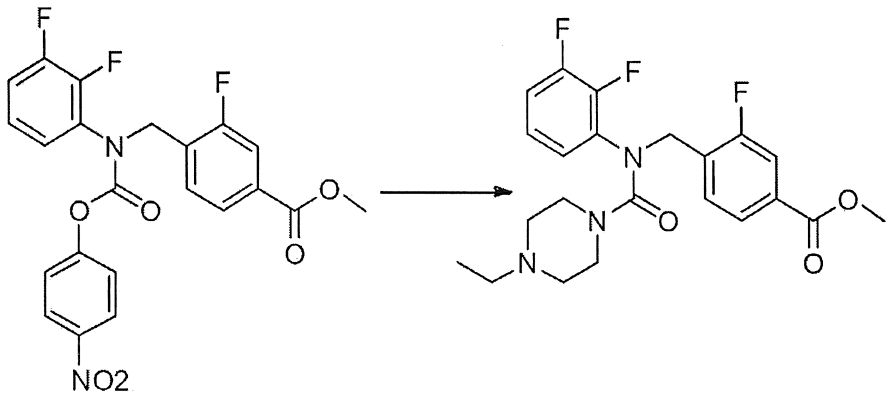
Dung dịch 2,3-difloanilin (1,000 g, 7,745 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,105 g, 8,520 mmol) và kali cacbonat (2,141 g, 15,491 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((2,3-diflophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (0,904 g, 39,5%).

Bước 2: Metyl 4-(((2,3-diflophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



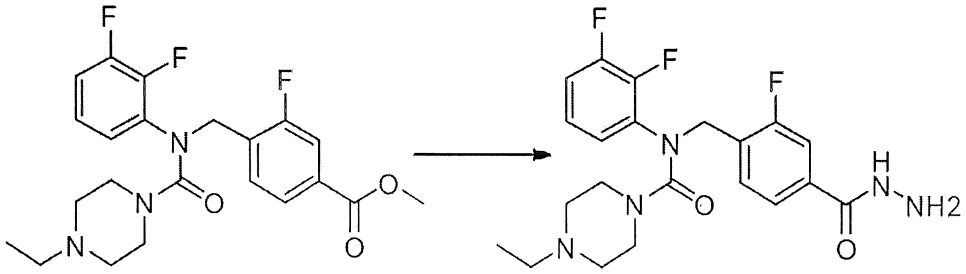
Dung dịch metyl 4-(((2,3-diflophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,693 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,512 g, 2,540 mmol) và kali cacbonat (0,468 g, 3,387 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((2,3-diflophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,425 g, 54,5%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



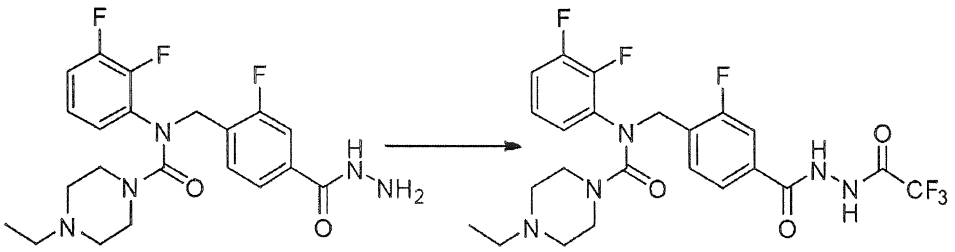
Dung dịch metyl 4-(((2,3-diflophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,652 mmol), 1-etylpiperazin (0,223 g, 1,955 mmol) và kali cacbonat (0,450 g, 3,258 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,165 g, 58,1%).

Bước 4: N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



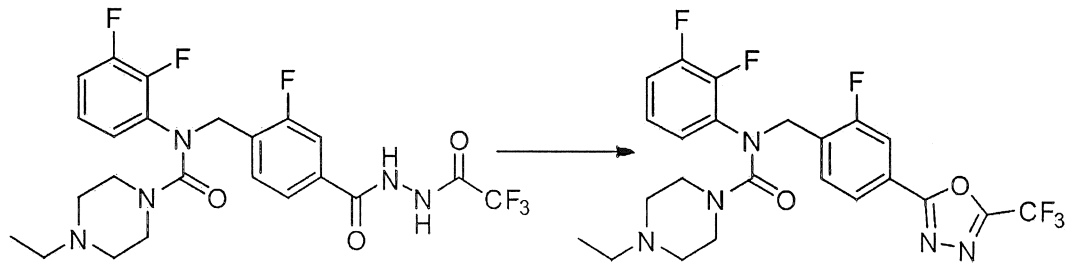
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(2,3-diflophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,180 g, 0,413 mmol) và hydrazin monohydrat (0,402 ml, 8,267 mmol) trong etanol (3 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,178 g, 98,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,089 g, 0,204 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,071 ml, 0,409 mmol) trong diclorometan (1 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,058 ml, 0,409 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,106 g, 97,6%).

Bước 6: Hợp chất 21659



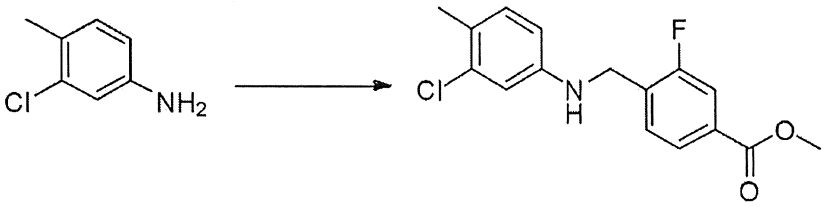
Dung dịch N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,106 g, 0,199 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,071 g, 0,299 mmol) trong tetrahydrofuran (1 ml) được khuấy ở 150°C trong 16 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha

được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(2,3-diflophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,047 g, 45,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,34 - 3,35 (m, 4H), 2,46 - 2,39 (m, 6H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz),; LRMS (ES) m/z 514,4 (M^+ + 1).

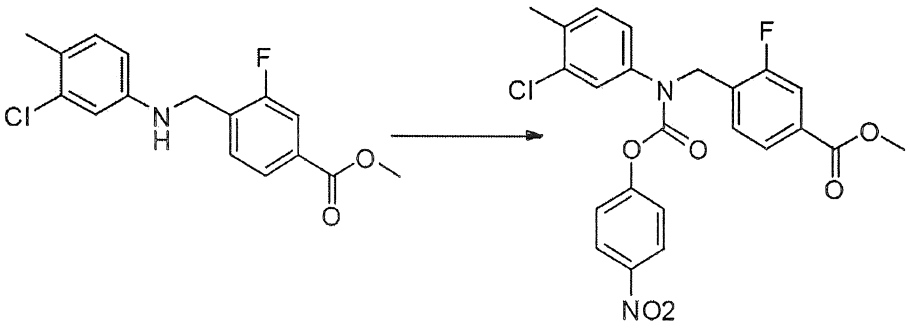
Ví dụ 262. Hợp chất 21660: N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



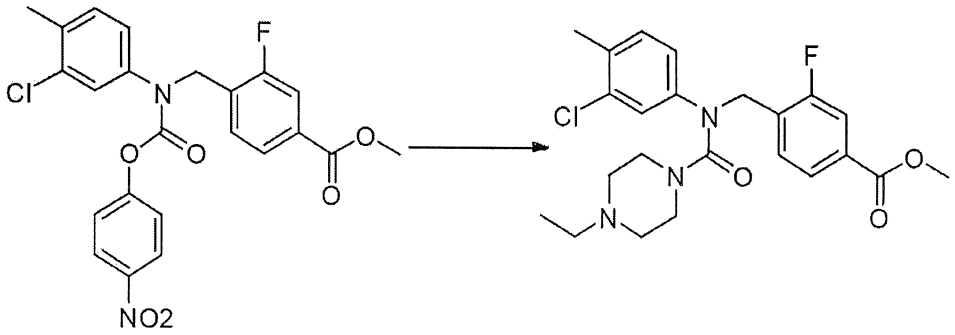
Dung dịch 3-cloro-4-metylanilin (1,000 g, 7,062 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,919 g, 7,768 mmol) và kali cacbonat (1,952 g, 14,124 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,041 g, 47,9%).

Bước 2: Metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,625 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (0,491 g, 2,437 mmol) và kali cacbonat (0,449 g, 3,249 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,337 g, 43,9%).

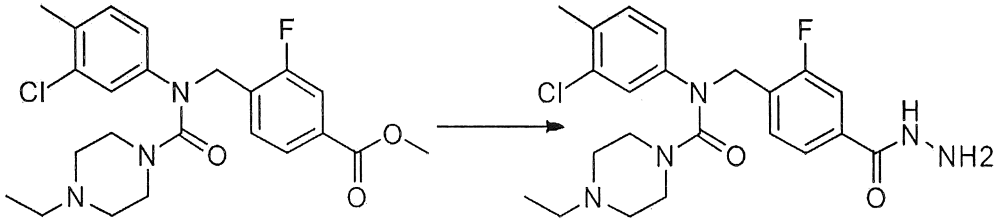
Bước 3: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-metylphenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,300 g, 0,634 mmol), 1-etylpiperazin (0,217 g, 1,903 mmol) và kali cacbonat (0,438 g, 3,172 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung

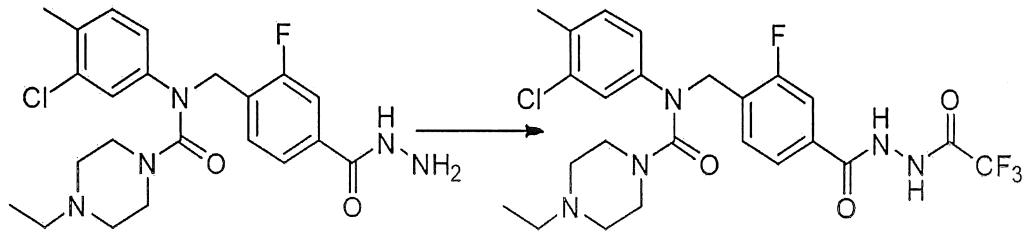
dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,201 g, 70,7%).

Bước 4: N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



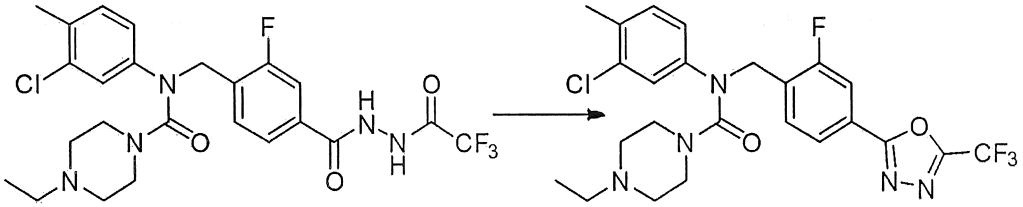
Hỗn hợp của metyl 4-((N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,280 g, 0,625 mmol) và hydrazin monohydrat (0,608 ml, 12,502 mmol) trong etanol (3 ml) được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ môi trường xung quanh, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,280 g, 100,0%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 5: N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,140 g, 0,313 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,109 ml, 0,625 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,088 ml, 0,625 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,123 g, 72,3%).

Bước 6: Hợp chất 21660

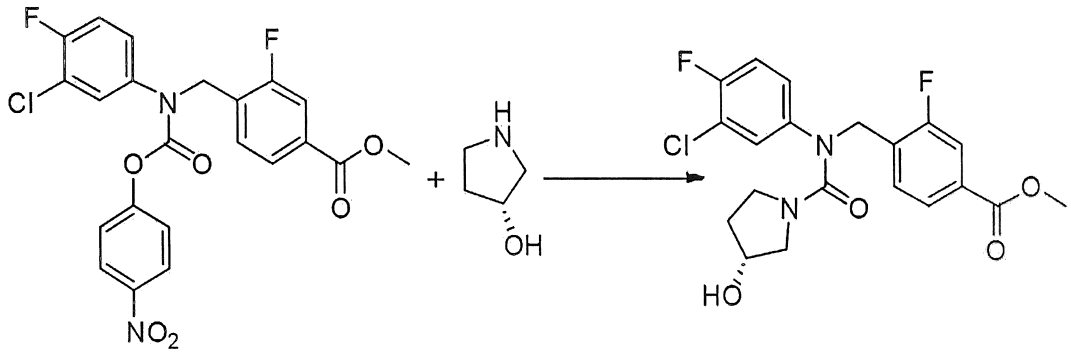


Dung dịch N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,123 g, 0,226 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,081 g, 0,339 mmol) trong tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở 150°C trong 16 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-3%) để thu được N-(3-cloro-4-metylphenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,038 g, 32,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 7,10 - 7,10 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,37 - 3,38 (m, 4H), 2,47 - 2,40 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,11 (t, 3H, J = 7,0 Hz),; LRMS (ES) m/z 526,6 (M^+ + 1).

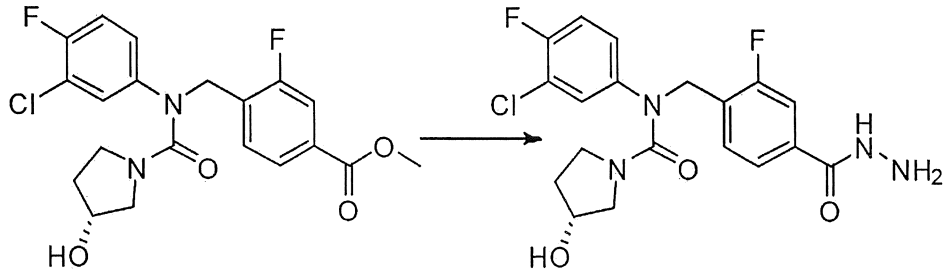
Ví dụ 263. Hợp chất 21664: (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl (R)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



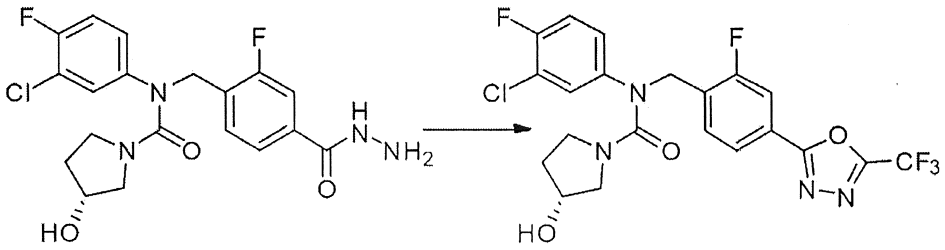
Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,049 mmol), (R)-pyrolidin-3-ol (0,457 g, 5,243 mmol) và kali cacbonat (0,290 g, 2,097 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl (R)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,338 g, 75,8%).

Bước 2: (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamit



Metyl (R)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,338 g, 0,795 mmol) và hydrazin monohydrat (0,386 ml, 7,951 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,165 g, 48,7%).

Bước 3: Hợp chất 21664

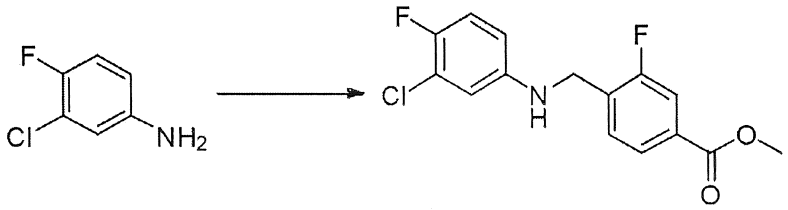


(R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamit (0,082 g, 0,193 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,082 ml, 0,580 mmol) và trietylamin (0,135 ml, 0,967 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (R)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-hydroxypyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,071 g, 73,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,82 - 7,71 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,00 (ddd, 1H, J = 8,9, 4,1, 2,7 Hz), 5,00 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,88 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,38 (tt, 1H, J = 4,3, 2,4 Hz), 3,37 - 3,15 (m, 4H), 1,97 - 1,79 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 503,4 (M^+ + 1).

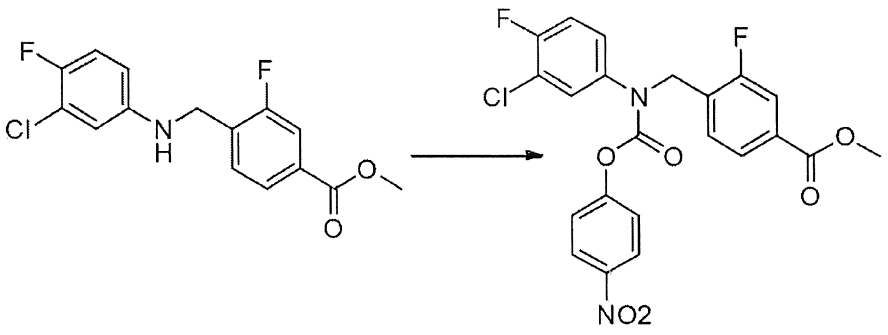
Ví dụ 264. Hợp chất 21665: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-flopyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



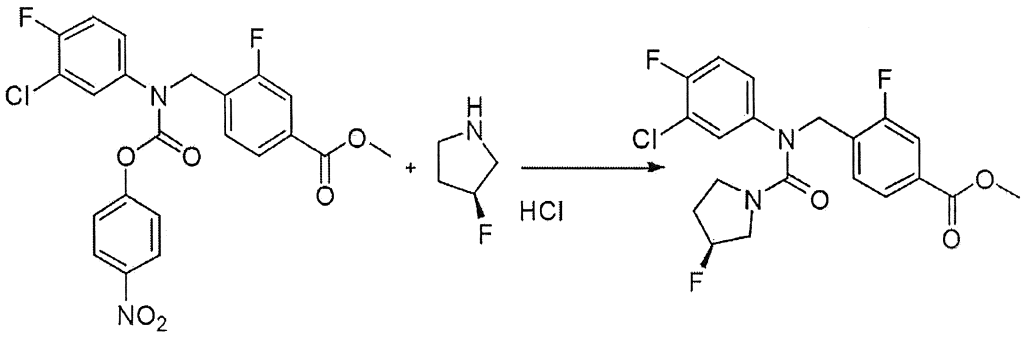
Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (3,000 g, 20,610 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (6,110 g, 24,732 mmol) và kali cacbonat (5,697 g, 41,220 mmol) trong axetonitril (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (4,030 g, 62,7%).

Bước 2: Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



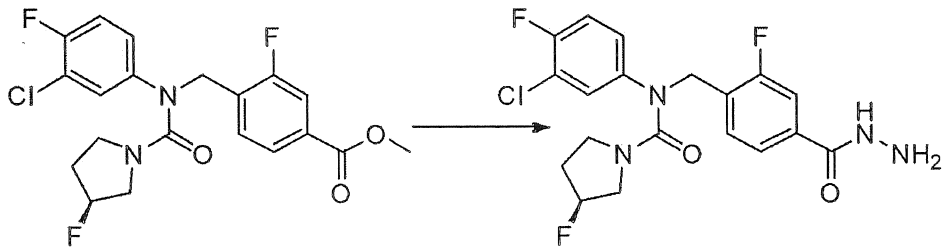
Dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (2,000 g, 6,416 mmol), 4-nitrophenyl cacbonocloridat (1,940 g, 9,624 mmol) và kali cacbonat (2,660 g, 19,249 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,150 g, 70,3%).

Bước 3: Metyl (S)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flopyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



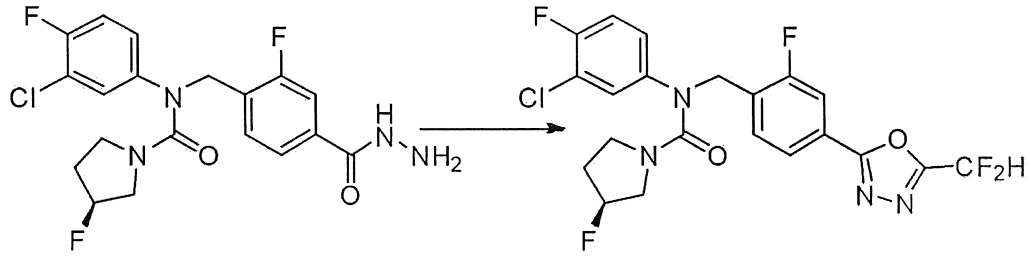
Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,049 mmol), (S)-3-flopyrolidin hydroclorua (0,457 g, 5,243 mmol) và kali cacbonat (0,290 g, 2,097 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được metyl (S)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flopyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,399 g, 89,2%).

Bước 4: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Metyl (S)-4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flopyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,399 g, 0,935 mmol) và hydrazin monohydrat (0,454 ml, 9,351 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,337 g, 84,4%).

Bước 5: Hợp chất 21665

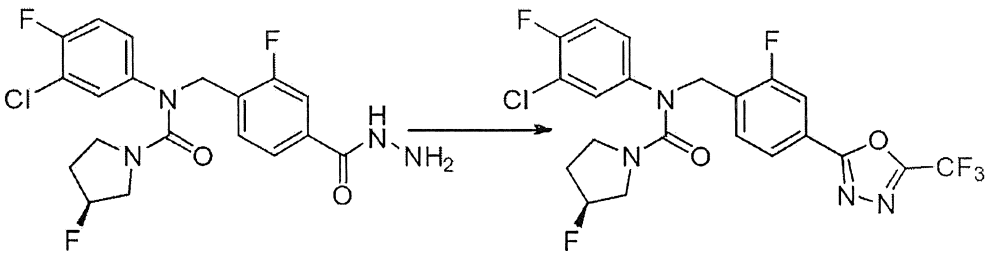


(S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,168 g, 0,395 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,129 ml, 1,184 mmol) và trietylamin (0,275 ml, 1,973 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột

4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-flopyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,080 g, 41,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 6,4, 2,6 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,06 - 6,78 (m, 2H), 5,23 - 5,05 (m, 1H), 5,02 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 4,86 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,76 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 482,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 265. Hợp chất 21666: (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flo-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



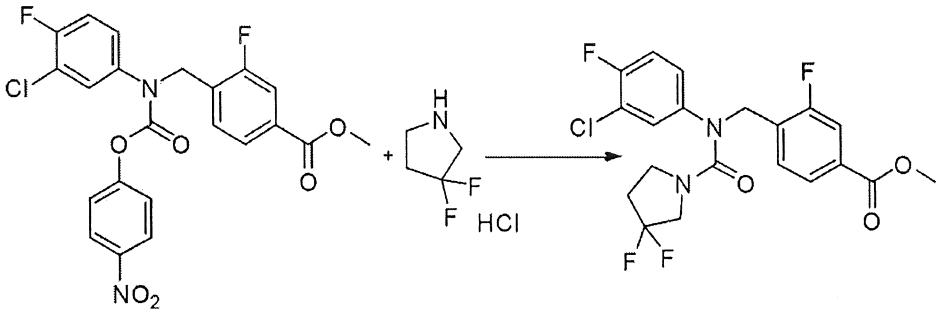
(S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,168 g, 0,395 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,167 ml, 1,184 mmol) và trietylamin (0,275 ml, 1,973 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (S)-N-(3-cloro-4-flophenyl)-3-flo-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,170 g, 85,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,01 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,1, 2,7 Hz), 5,23 - 5,05 (m, 1H), 5,03 (d, 1H, J = 15,4

Hz), 4,87 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 3,22 (qd, 1H, J = 11,3, 10,8, 4,9 Hz), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,76 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 505,3 ($M^+ + 1$).

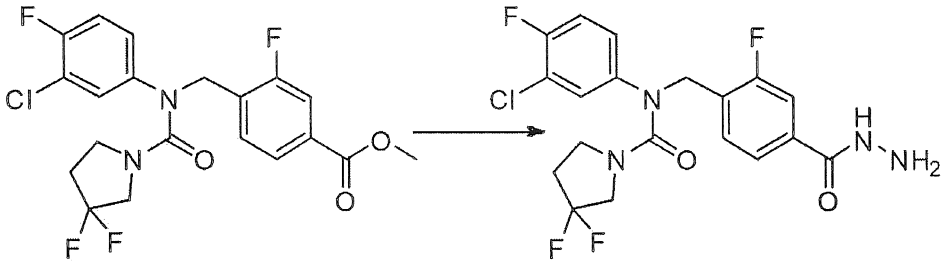
Ví dụ 266. Hợp chất 21667: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3,3-diflopyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflopyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



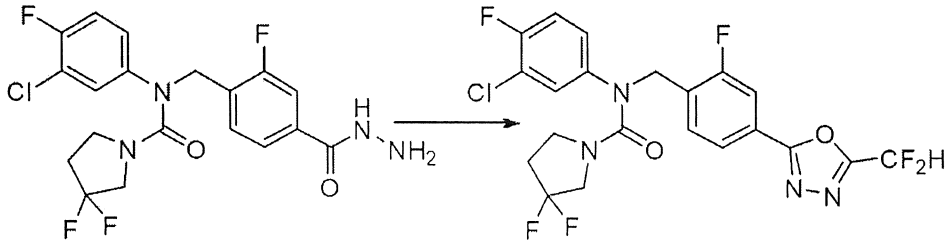
Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,049 mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (0,753 g, 5,243 mmol) và kali cacbonat (0,290 g, 2,097 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflopyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,255 g, 54,7%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflopyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,255 g, 0,574 mmol) và hydrazin monohydrat (0,279 ml, 5,740 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,247 g, 96,7%).

Bước 3: Hợp chất 21667

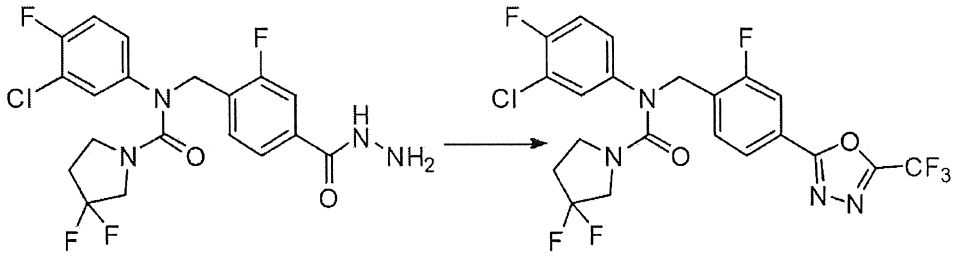


N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,123 g, 0,277 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,090 ml, 0,830 mmol) và trietylamin (0,193 ml, 1,383 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-3,3-diflopyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,105 g, 75,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 6,4, 2,7 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,07 - 6,78 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 4H), 2,24 (tt, 2H, J = 13,7, 7,4 Hz); LRMS (ES) m/z 505,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 267. Hợp chất 21668: N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflo-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit

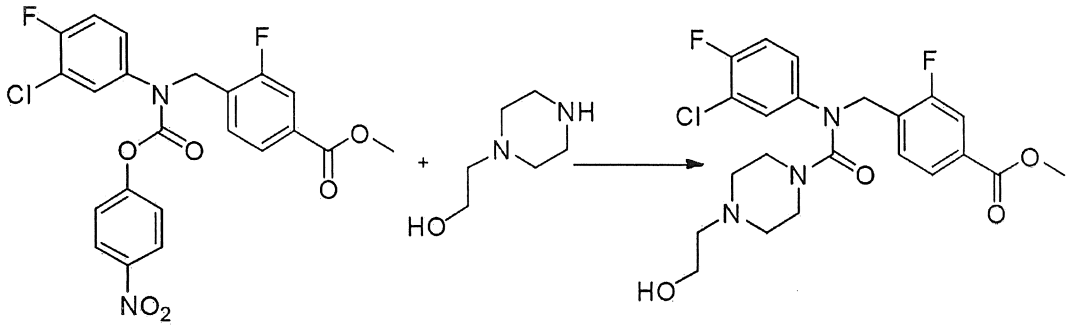


N-(3-cloro-4-flophenyl)-3,3-diflo-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,123 g, 0,244 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,103 ml, 0,731 mmol) và trietylamin (0,170 ml, 1,218 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-3,3-diflo-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,106 g, 83,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,00 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,1, 2,7 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 4H), 2,32 - 2,17 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 523,3 (M^+ + 1).

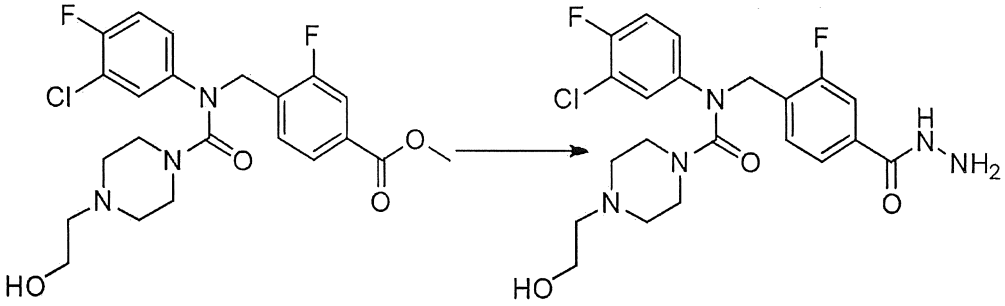
Ví dụ 268. Hợp chất 21669: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



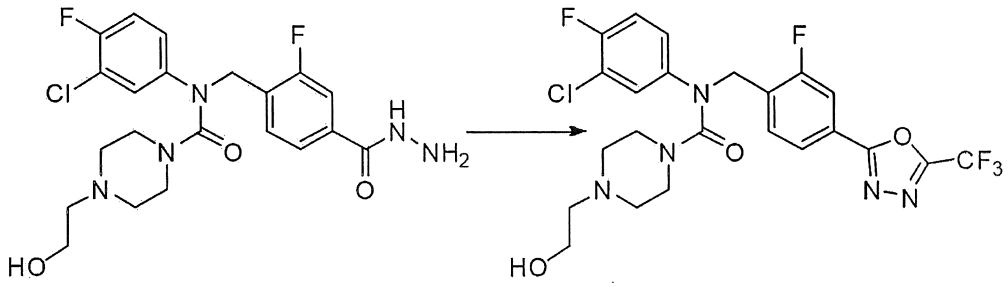
Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)((4-nitrophenoxy)cacbonyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,049 mmol), 2-(piperazin-1-yl)etan-1-ol (0,683 g, 5,243 mmol) và kali cacbonat (0,290 g, 2,097 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong N,N-dimetylformamit (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(3-cloro-4-flophenyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,330 g, 67,3%).

Bước 2: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,330 g, 0,705 mmol) và hydrazin monohydrat (0,343 ml, 7,053 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,137 g, 41,5%).

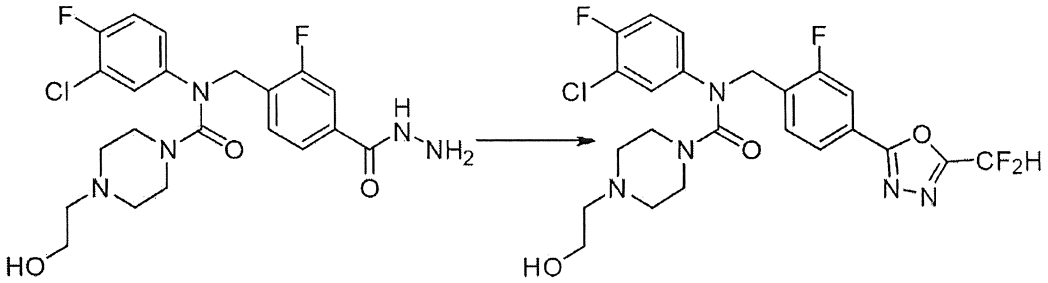
Bước 3: Hợp chất 21669



N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit (0,068 g, 0,138 mmol), anhydrit trifloaxetic (0,059 ml, 0,415 mmol) và trietylamin (0,096 ml, 0,691 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,063 g, 83,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 7,72 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,19 (dd, 1H, *J* = 6,3, 2,7 Hz), 7,11 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 6,99 (ddd, 1H, *J* = 8,9, 4,1, 2,8 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, *J* = 5,3 Hz), 3,50 (s, 1H), 3,33 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,43 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz); LRMS (ES) m/z 546,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 269. Hợp chất 21679: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit

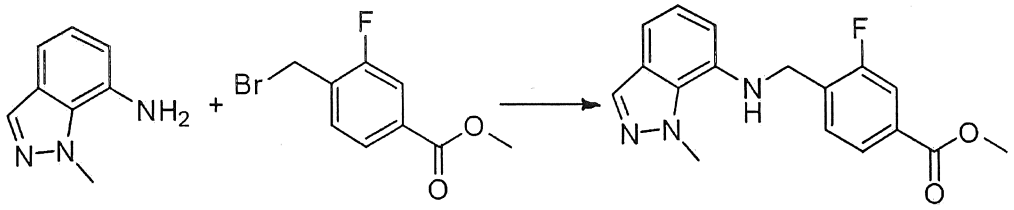


N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit (0,068 g, 0,138 mmol), anhydrit 2,2-difloaxetic (0,045 ml, 0,415 mmol) và trietylamin (0,096 ml, 0,691 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,020 g, 27,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,7 Hz), 7,69 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,20 (dd, 1H, *J* = 6,3, 2,7 Hz), 7,12 (t, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,03 - 6,78 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,75 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,54 - 3,42 (m, 4H), 2,72 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 2,62 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 528,3 (M^+ + 1).

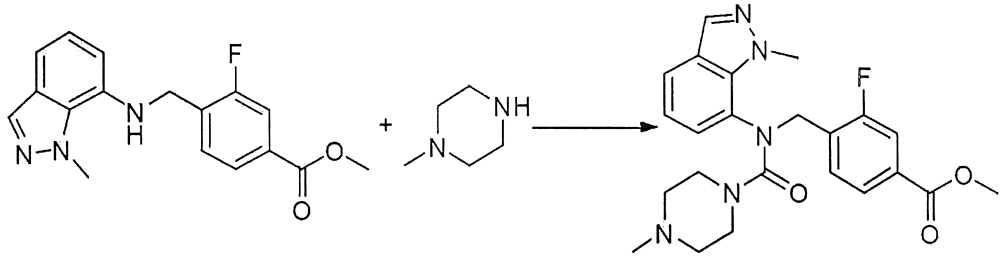
Ví dụ 270. Hợp chất 21707: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-7-yl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 1-metyl-1H-indazol-7-amin (1,472 g, 10,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,471 g, 10,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,484 ml, 20,000 mmol) trong axetonitril (40 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-7-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,768 g, 56,4%).

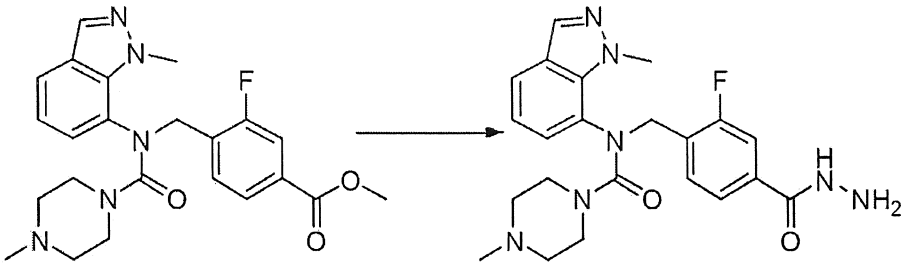
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-7-yl)amino)metyl)benzoat (0,384 g, 1,225 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,280 ml, 7,351 mmol) và triphosgen (0,182 g, 0,613 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với 1-metylpiperazin (0,136 ml, 1,225 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước

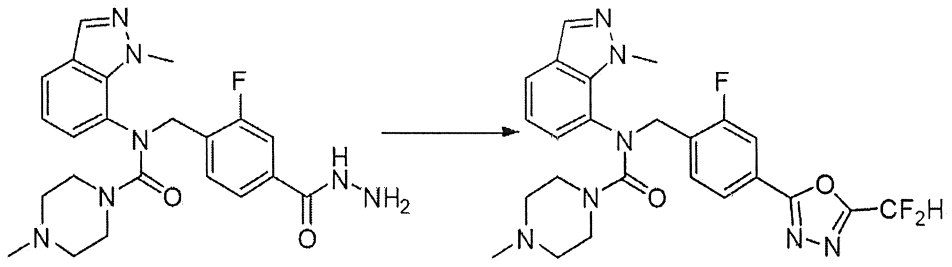
được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,475 g, 88,2%).

Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,475 g, 1,081 mmol) và hydrazin monohydrat (1,051 ml, 21,616 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,335 g, 70,5%).

Bước 4: Hợp chất 21707

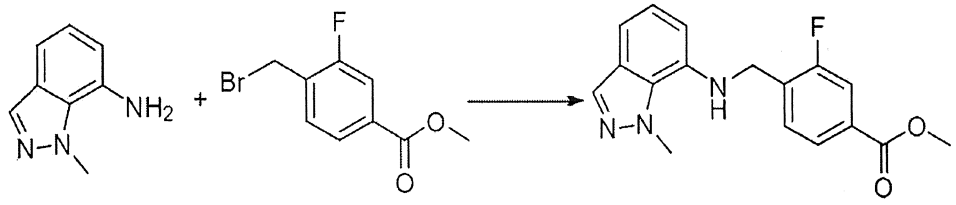


N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,335 g, 0,762 mmol), trietylamin (0,531 ml, 3,808 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,284 ml, 2,285 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,326 g, 85,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,06 - 6,80 (m, 3H), 5,34 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 4,71 (d, 1H, J = 14,7 Hz), 4,08 (s, 3H), 3,47 (brs, 4H), 2,61 - 2,52 (m, 7H); LRMS (ES) m/z 500,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 271. Hợp chất 21708: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

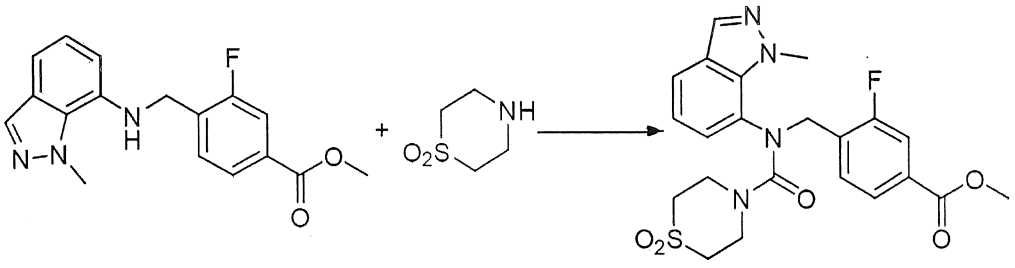
Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-7-yl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 1-metyl-1H-indazol-7-amin (1,472 g, 10,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,471 g, 10,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,484 ml, 20,000 mmol) trong axetonitril (40 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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

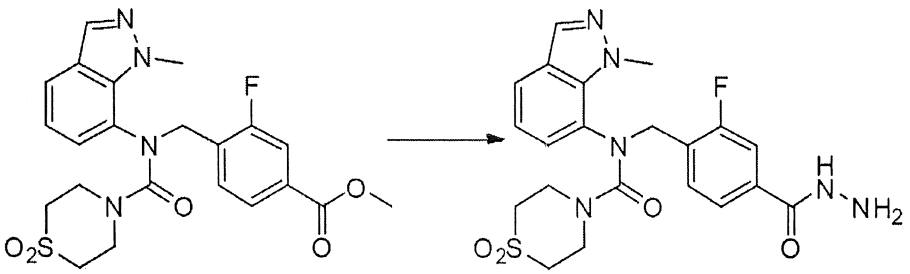
không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-7-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,768 g, 56,4%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



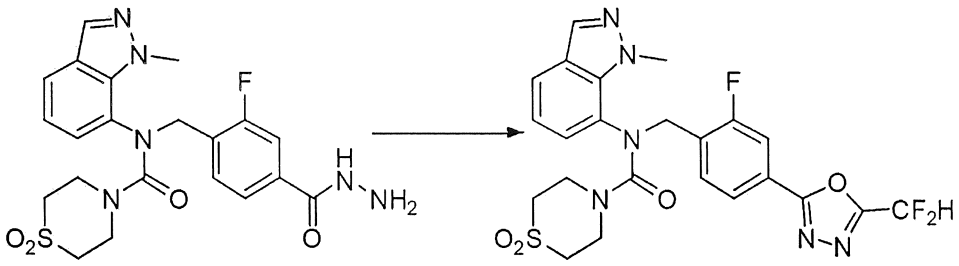
Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-7-yl)amino)metyl)benzoat (0,384 g, 1,226 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,281 ml, 7,353 mmol) và triphosgen (0,182 g, 0,613 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,166 g, 1,226 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,510 g, 87,7%).

Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,510 g, 1,075 mmol) và hydrazin monohydrat (1,045 ml, 21,496 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,314 g, 61,5%).

Bước 4: Hợp chất 21708

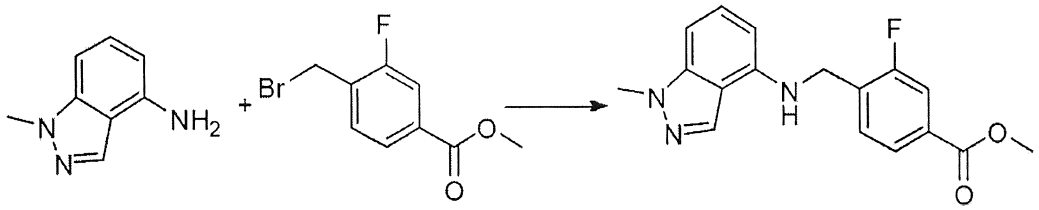


N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,314 g, 0,661 mmol), trietylamin (0,460 ml, 3,303 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,246 ml, 1,982 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,298 g, 84,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 8,0, 0,8 Hz), 7,67 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,6 Hz), 7,05 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 6,93 (t, 1H, *J* = 51,6 Hz), 6,86 (dd, 1H, *J* = 7,4, 0,8 Hz), 5,34 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz), 4,68 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz), 4,14 (s, 3H), 3,75 - 3,61 (m, 4H), 2,63 (t, 4H, *J* = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 535,5 (M^+ + 1).

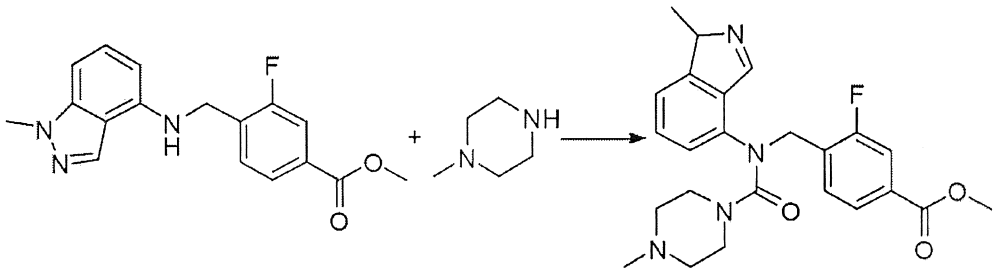
Ví dụ 272. Hợp chất 21709: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-4-yl)amino)metyl)benzoat



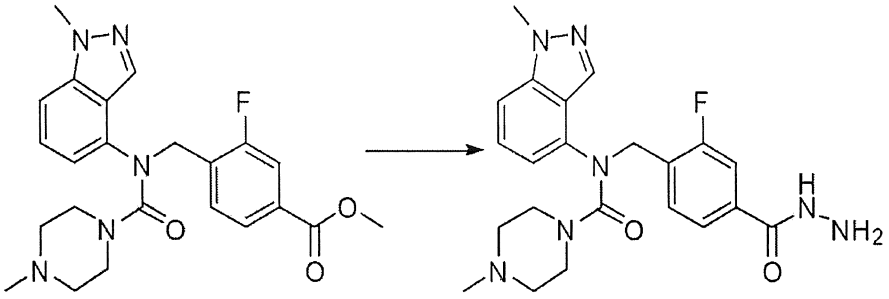
Dung dịch 1-metyl-1H-indazol-4-amin (0,442 g, 3,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,741 g, 3,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,045 ml, 6,001 mmol) trong axetonitril (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-4-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (0,768 g, 81,7%)

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



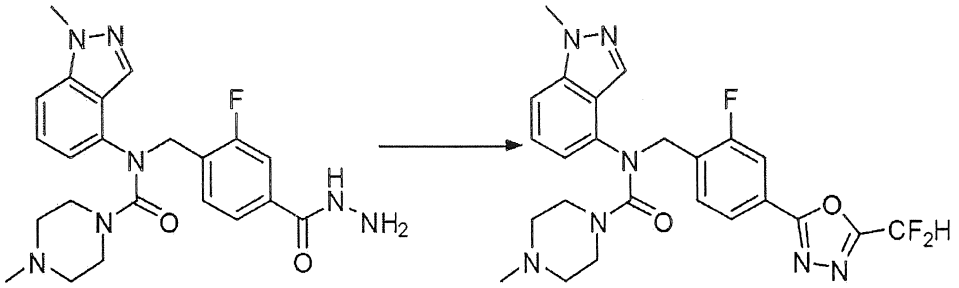
Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-4-yl)amino)metyl)benzoat (0,384 g, 1,225 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,280 ml, 7,351 mmol) và triphosgen (0,182 g, 0,613 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với 1-metylpiperazin (0,136 ml, 1,225 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,493 g, 91,6%).

Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,493 g, 1,122 mmol) và hydrazin monohydrat (1,090 ml, 22,435 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,331 g, 67,2%).

Bước 4: Hợp chất 21709

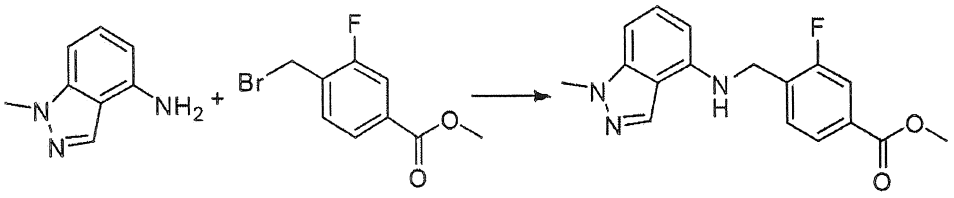


N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,331 g, 0,754 mmol), trietylamin (0,525 ml, 3,769 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,281 ml, 2,261 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-2-flobenzyl)-4-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,310 g, 82,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,73 7,68 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 7,0, 0,9 Hz), 5,09 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,50 (brs, 4H), 2,81 (brs, 4H), 2,64 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 500,6 (M^+ + 1).

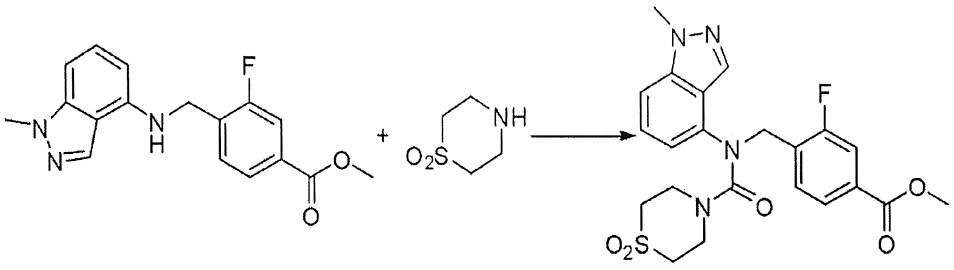
Ví dụ 273. Hợp chất 21710: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-4-yl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 1-metyl-1H-indazol-4-amin (0,442 g, 3,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,741 g, 3,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,045 ml, 6,001 mmol) trong axetonitril (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-4-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (0,768 g, 81,7%).

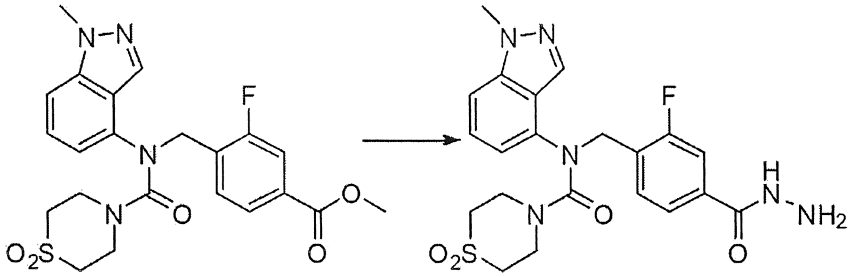
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-4-yl)amino)metyl)benzoat (0,384 g, 1,225 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,280 ml, 7,351 mmol) và triphosgen (0,182 g, 0,613 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,166 g, 1,225 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(1-metyl-1H-

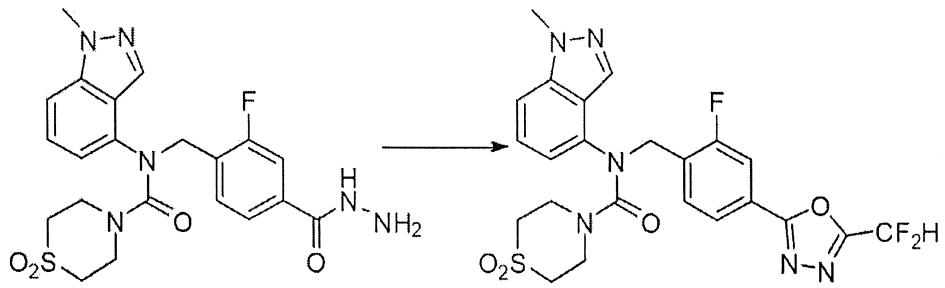
indazol-4-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,531 g, 91,3%).

Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,531 g, 1,119 mmol) và hydrazin monohydrat (1,088 ml, 22,381 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,426 g, 80,2%).

Bước 4: Hợp chất 21710



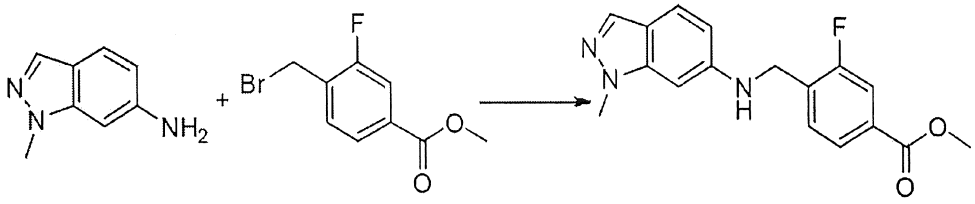
N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,426 g, 0,898 mmol), trietylamin (0,626 ml, 4,488 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,335 ml, 2,693 mmol) được trộn ở

nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,396 g, 82,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 6,9, 1,0 Hz), 5,07 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,72 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,65 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ES) m/z 535,5 (M^+ + 1).

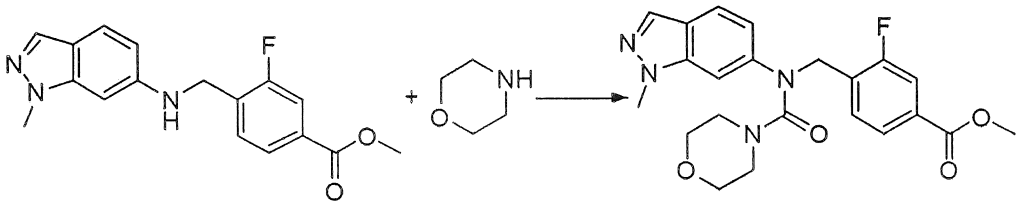
Ví dụ 274. Hợp chất 21724: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat



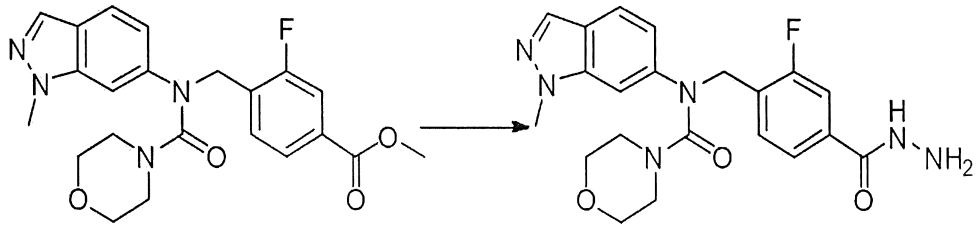
Dung dịch 1-metyl-1H-indazol-6-amin (2,944 g, 20,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (4,941 g, 20,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (6,967 ml, 40,000 mmol) trong axetonitril (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu xanh lục (4,987 g, 79,6%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,157 g, 0,500 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,523 ml, 3,000 mmol) và triphosgen (0,074 g, 0,250 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với morpholin (0,043 ml, 0,500 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,209 g, 97,9%).

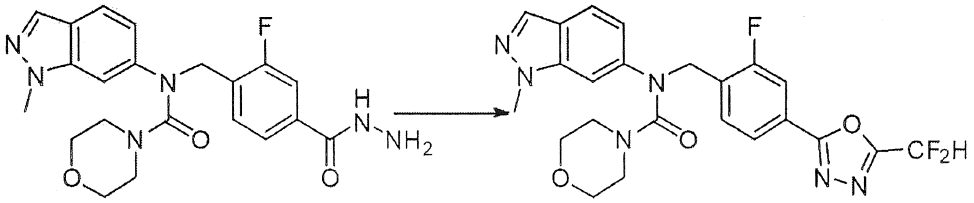
Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,209 g, 0,490 mmol) và hydrazin monohydrat (0,476 ml, 9,802 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng

diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu nâu nhạt (0,151 g, 72,4%).

Bước 4: Hợp chất 21724

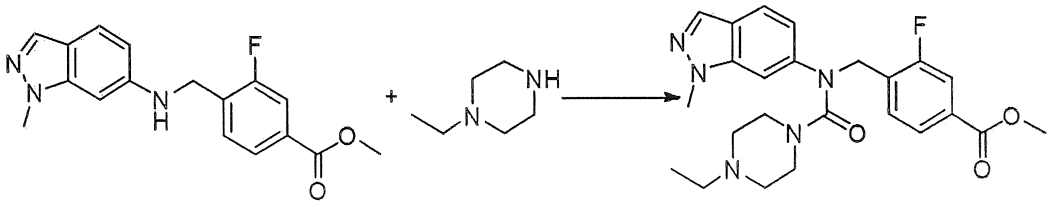


N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamit (0,151 g, 0,354 mmol), trietylamin (0,247 ml, 1,770 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,132 ml, 1,062 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,085 g, 49,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 7,9, 1,7 Hz), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H, J = 8,6, 0,6 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 0,9 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,07 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,49 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,29 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 487,5 (M^+ + 1).

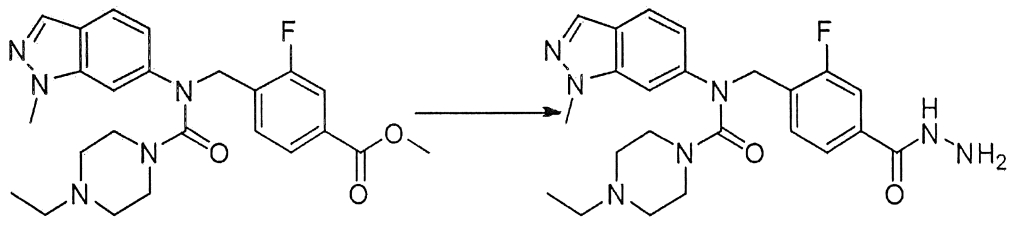
Ví dụ 275. Hợp chất 21735: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,157 g, 0,500 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,523 ml, 3,000 mmol) và triphosgen (0,074 g, 0,250 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với 1-etylpiperazin (0,063 ml, 0,500 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((4-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,188 g, 82,9%).

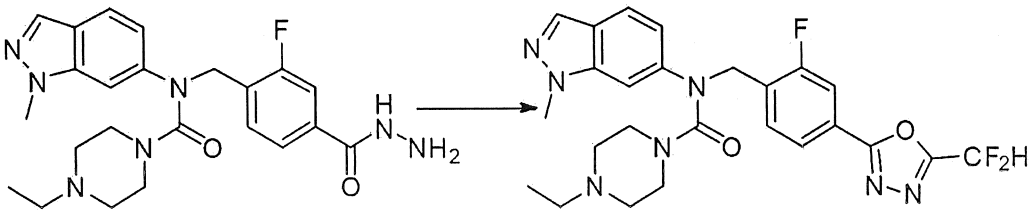
Bước 2: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((4-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,188 g, 0,415 mmol) và hydrazin monohydrat (0,403 ml, 8,291 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được

chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,177 g, 94,0%).

Bước 3: Hợp chất 21735

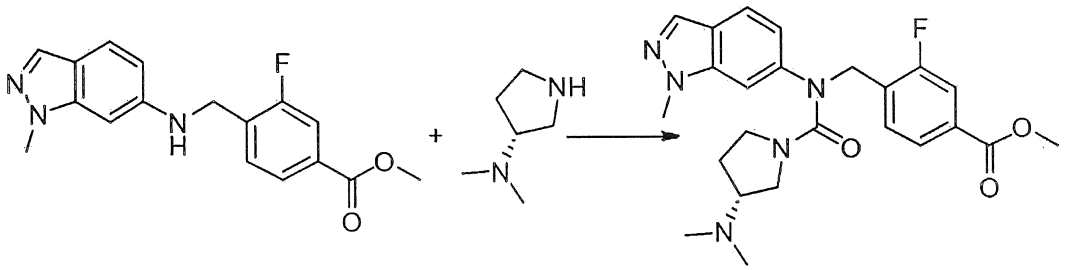


4-Etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,177 g, 0,390 mmol), trietylamin (0,272 ml, 1,951 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,146 ml, 1,171 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được sản phẩm thô rồi tiếp tục được sắc ký lại (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,010 g, 5,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,07 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,06 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,43 (brs, 4H), 2,42 (brs, 6H), 1,12 (brs, 3H); LRMS (ES) m/z 514,7 (M^+ + 1).

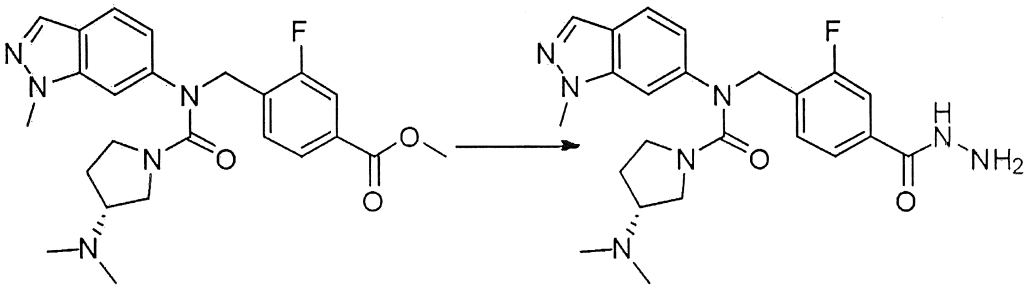
Ví dụ 276. Hợp chất 21736: (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl (R)-4-((3-(dimetylamino)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,157 g, 0,500 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,523 ml, 3,000 mmol) và triphosgen (0,074 g, 0,250 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với (R)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,063 ml, 0,500 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl (R)-4-((3-(dimetylamino)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu không màu (0,213 g, 94,0%).

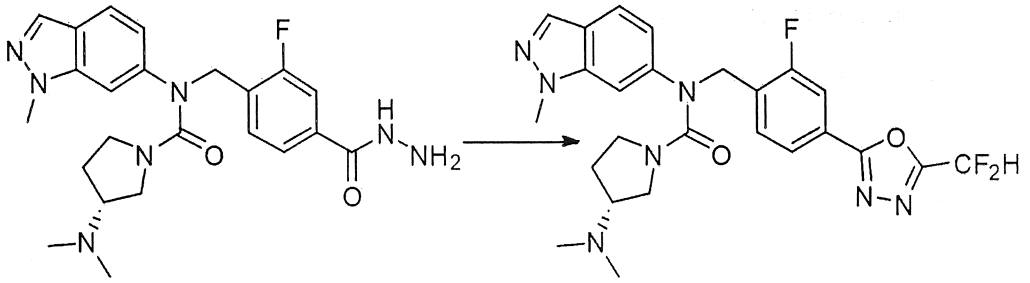
Bước 2: (R)-3-(Dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamit



Metyl (R)-4-((3-(dimetylamino)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,213 g, 0,470 mmol) và hydrazin monohydrat (0,457 ml, 9,393 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (3 ml) và tiếp đó

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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (R)-3-(dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,157 g, 73,7%).

Bước 3: Hợp chất 21736



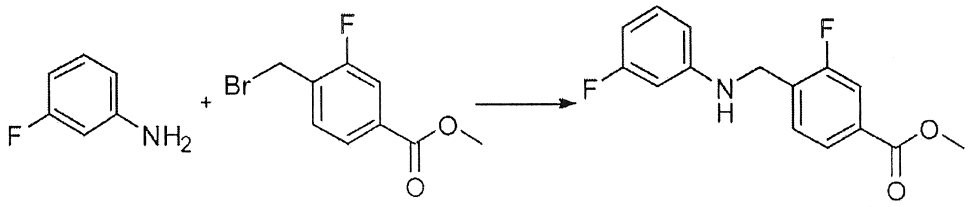
(R)-3-(Dimetylamino)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamit (0,157 g, 0,346 mmol), trietylamin (0,241 ml, 1,731 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,129 ml, 1,039 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (3 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được sản phẩm thô rồi tiếp tục được sắc ký lại (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(dimetylamino)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrolidin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,019 g, 10,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,81 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 8,6, 0,6 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 0,8 Hz), 6,95 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,12 - 4,96 (m, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,09 - 3,04

(m, 1H), 2,97 (brs, 1H), 2,66 (brs, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 487,5 (M^+ + 1).

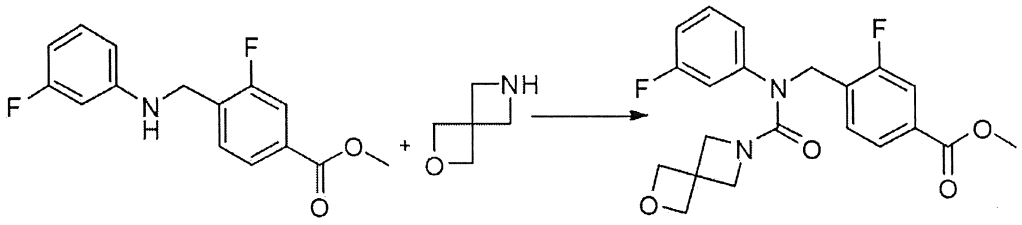
Ví dụ 277. Hợp chất 21759: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 3-floanilin (0,500 g, 4,500 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,112 g, 4,500 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,567 ml, 8,999 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, được lọc qua nhựa frit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (1,021 g, 81,8%).

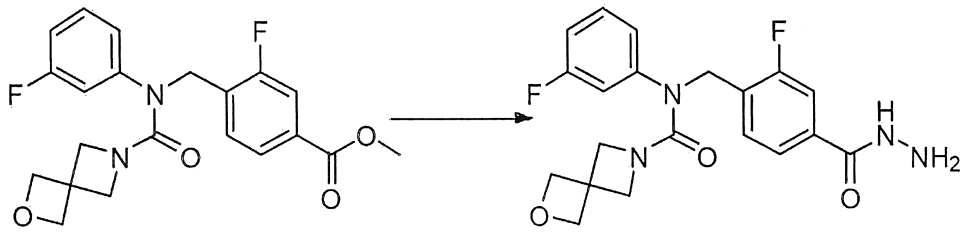
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,550 g, 1,984 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,073 ml, 11,902 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,294 g, 0,992 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (0,197 g, 1,984 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ.

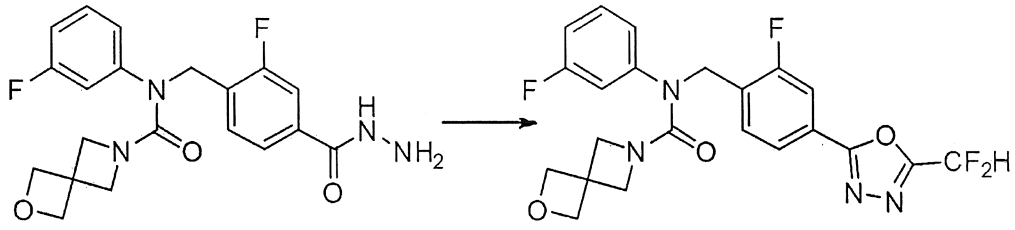
Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,289 g, 36,1%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat (0,289 g, 0,717 mmol) và hydrazin monohydrat (0,348 ml, 7,169 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 sắc ký (SiO_2, cột 4 g; diclorometan/metanol = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,228 g, 79,0%).

Bước 4: Hợp chất 21759



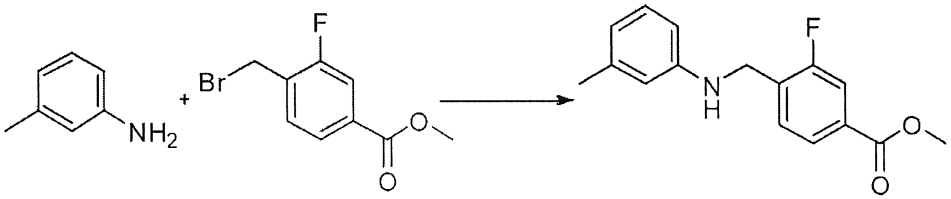
N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,119 g, 0,295 mmol), trietylamin (0,206 ml,

1,475 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,110 ml, 0,885 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 50-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,032 g, 23,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (td, 1H, J = 8,2, 6,4 Hz), 7,08 - 6,77 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 4,66 (s, 4H), 3,79 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 463,4 (M^+ + 1).

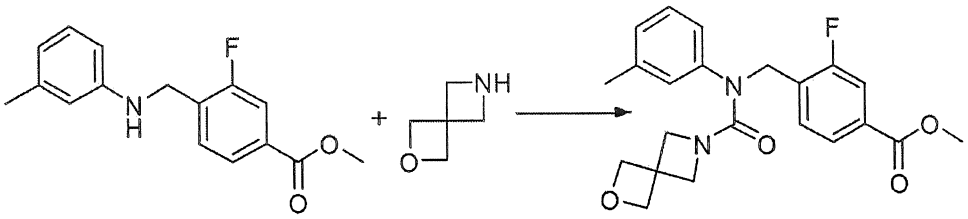
Ví dụ 278. Hợp chất 21760: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((m-tolylamino)metyl)benzoat



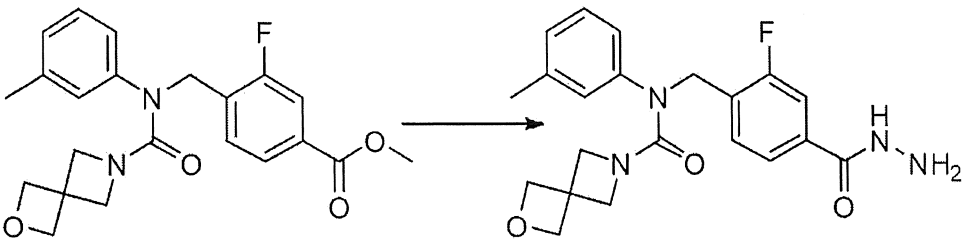
Dung dịch m-toluidin (0,500 g, 4,666 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,153 g, 4,666 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,625 ml, 9,332 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, được lọc qua nhựa frit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((m-tolylamino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (0,885 g, 69,4%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-((m-tolylamino)metyl)benzoat (0,550 g, 2,012 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,103 ml, 12,074 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,299 g, 1,006 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (0,199 g, 2,012 mmol), và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,346 g, 43,1%).

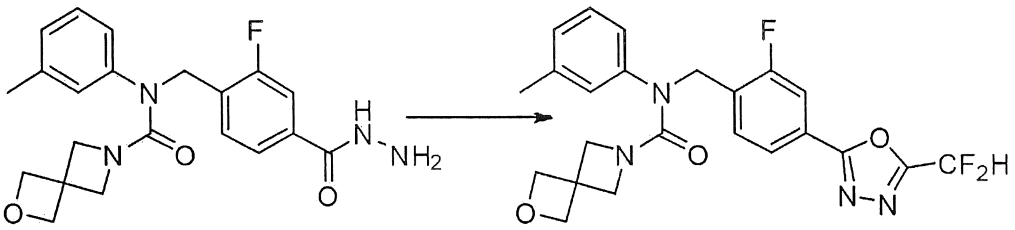
Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamido)metyl)benzoat (0,346 g, 0,867 mmol) và hydrazin monohydrat (0,422 ml, 8,674 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; diclorometan/metanol = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-

N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,254 g, 73,5%).

Bước 4: Hợp chất 21760

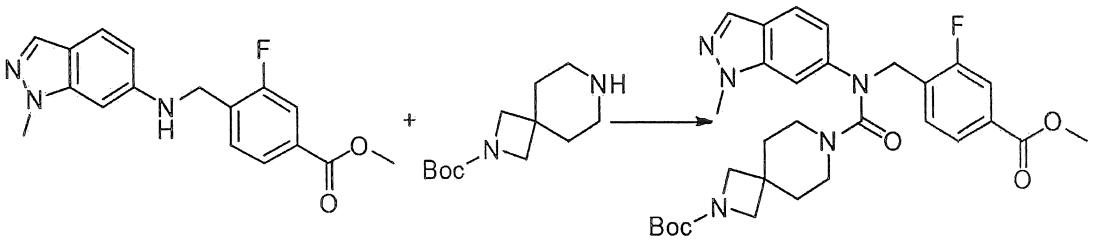


N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit (0,127 g, 0,319 mmol), trietylamin (0,222 ml, 1,595 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,119 ml, 0,957 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 50-90%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(m-tolyl)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,026 g, 17,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 7,05 - 6,77 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,64 (s, 4H), 3,74 (s, 4H), 2,35 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 459,3 (M^+ + 1).

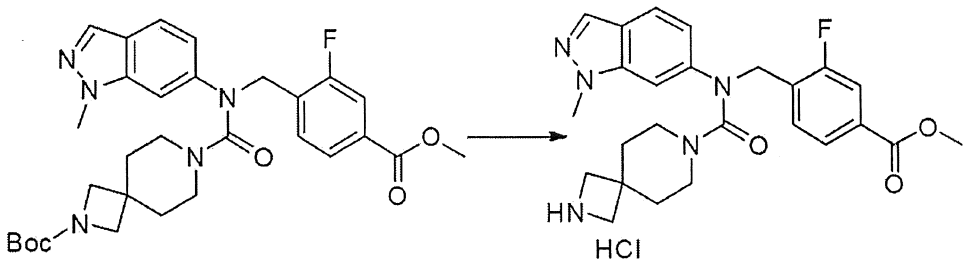
Ví dụ 279. Hợp chất 21765: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 7-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(1-metyl-1H-indazol-6-yl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-metyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,940 g, 3,000 mmol), N,N-diisopropyletylamin (3,135 ml, 18,000 mmol) và triphosgen (0,445 g, 1,500 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (0,679 g, 3,000 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được tert-butyl 7-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(1-metyl-1H-indazol-6-yl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (1,479 g, 87,2%).

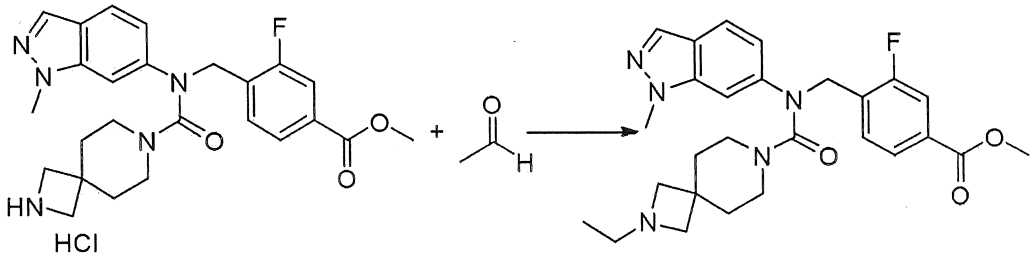
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 7-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(1-metyl-1H-indazol-6-yl)cacbamoyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxylat (1,479 g, 2,615 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 2,615 ml, 10,459 mmol) trong diclorometan (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh

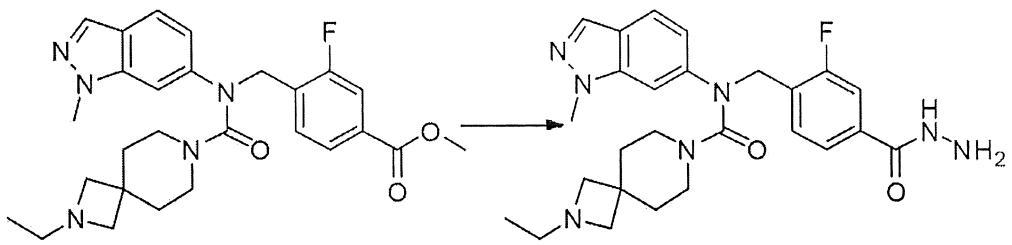
chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 1,312 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Metyl 4-((2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,251 g, 0,500 mmol), axetandehit (0,042 ml, 0,750 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,159 g, 0,750 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được metyl 4-((2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,225 g, 91,3%).

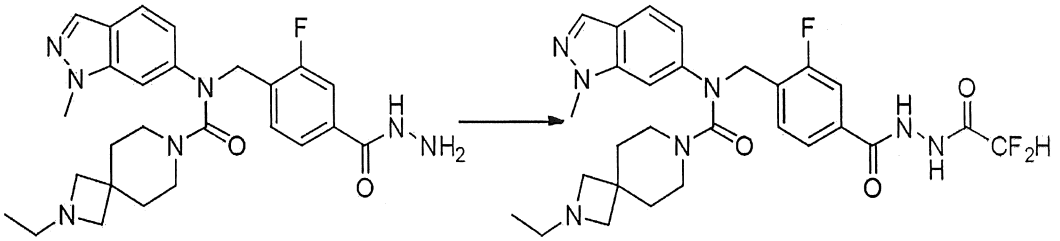
Bước 4: 2-Etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit



Metyl 4-((2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,225 g, 0,456 mmol) và hydrazin monohydrat (0,443 ml, 9,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó

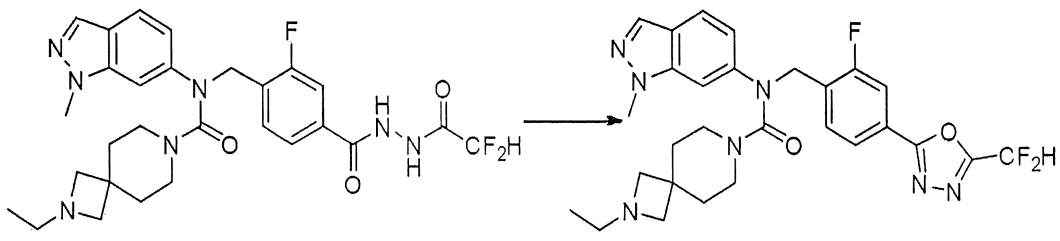
được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit, 0,224 g, 99,6%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 5: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit



Dung dịch 2-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit (0,224 g, 0,454 mmol), trietylamin (0,127 ml, 0,908 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,056 ml, 0,454 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit, 0,259 g, 99,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 6: Hợp chất 21765

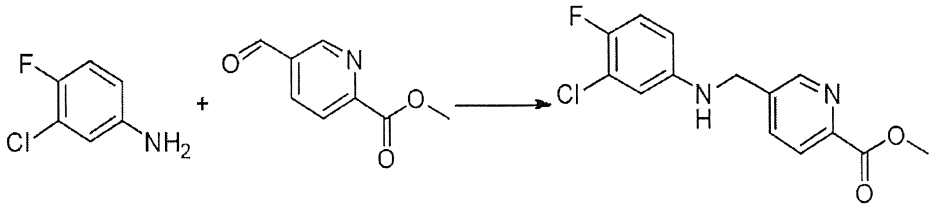


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit (0,259 g, 0,453 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,130 g, 0,544 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. 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)-2-flobenzyl)-2-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,017 g, 6,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H, J = 8,6, 0,5 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 0,8 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 8,7, 1,9 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,03 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,22 - 3,18 (m, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,50 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,58 - 1,54 (m, 4H), 0,95 (t, 3H, J = 7,1 Hz); LRMS (ES) m/z 554,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 280. Hợp chất 21766: N-(3-Cloro-4-flophenyl)-N-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

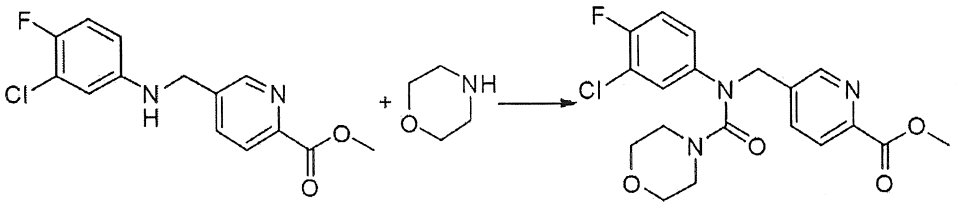
Bước 1: Metyl 5-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)picolinat



Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (0,437 g, 3,000 mmol), metyl 5-formylpicolinat (0,495 g, 3,000 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,954 g, 4,500 mmol) trong diclorometan (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy

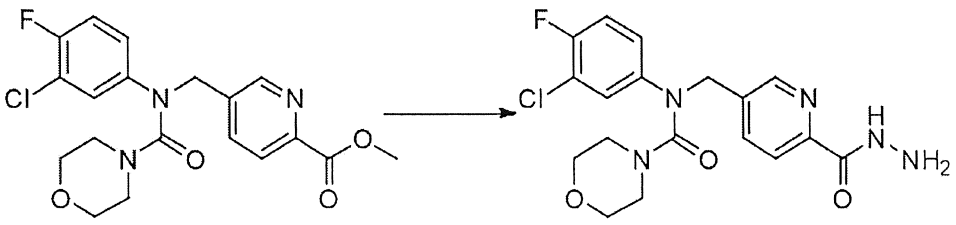
khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được metyl 5-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)picolinat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,400 g, 45,2%).

Bước 2: Metyl 5-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)picolinat



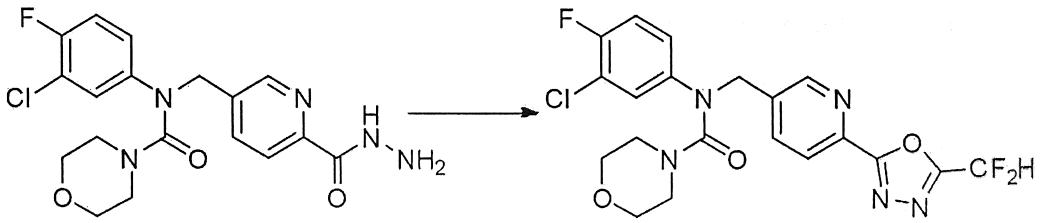
Dung dịch metyl 5-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)picolinat (0,200 g, 0,679 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,355 ml, 2,036 mmol) và triphosgen (0,101 g, 0,339 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với morpholin (0,059 ml, 0,679 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50-100%) để thu được metyl 5-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)picolinat dưới dạng chất rắn dạng bọt màu trắng (0,268 g, 96,9%)

Bước 3: N-(3-Cloro-4-flophenyl)-N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 5-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)picolinat (0,268 g, 0,657 mmol) và hydrazin monohydrat (0,639 ml, 13,148 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (4 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,233 g, 86,8%).

Bước 4: Hợp chất 21766

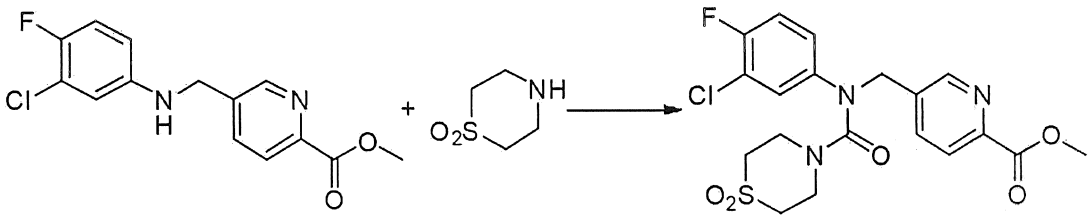


Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,180 g, 0,442 mmol), trietylamin (0,123 ml, 0,883 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,055 ml, 0,442 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,086 g, 41,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 8,1, 0,6 Hz), 7,98 (dd, 1H, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 6,3, 2,7 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,96 - 6,93 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 468,4 (M^+ + 1).

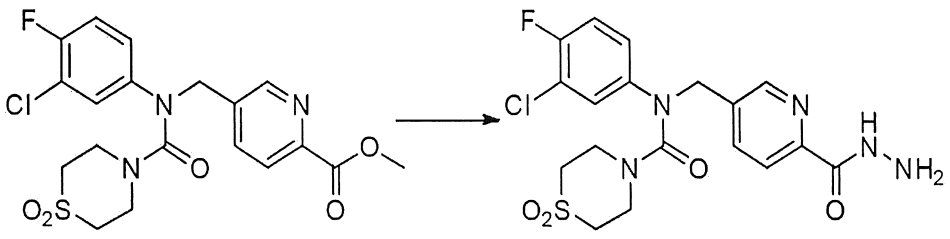
Ví dụ 281. Hợp chất 21767: N-(3-Cloro-4-flophenyl)-N-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 5-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)picolinat



Dung dịch metyl 5-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)picolinat (0,200 g, 0,679 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,355 ml, 2,036 mmol) và triphosgen (0,101 g, 0,339 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,092 g, 0,679 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50-100%) để thu được metyl 5-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)picolinat dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,307 g, 99,1%).

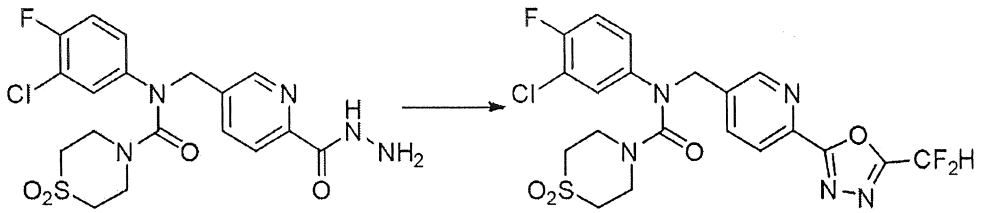
Bước 2: N-(3-Cloro-4-flophenyl)-N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 5-((N-(3-cloro-4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)picolinat (0,307 g, 0,673 mmol) và hydrazin monohydrat

(0,654 ml, 13,455 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong 1,4-dioxan (4 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,248 g, 80,9%).

Bước 3: Hợp chất 21767

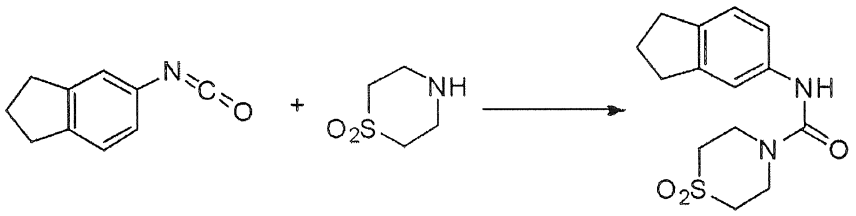


Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-((6-(hydrazincacbonyl)pyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,194 g, 0,426 mmol), trietylamin (0,119 ml, 0,852 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,053 ml, 0,426 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,135 g, 61,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 8,1, 0,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,96 - 6,93 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 5,3 Hz), 2,93 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ES) m/z 516,4 (M^+ + 1).

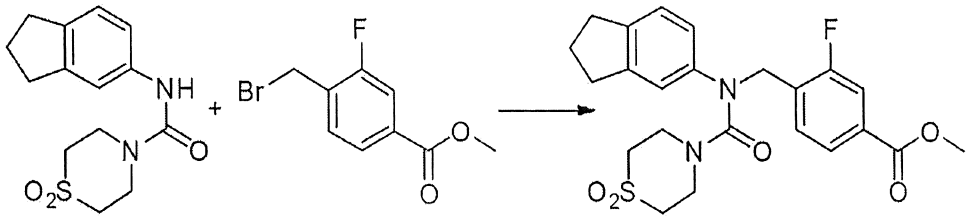
Ví dụ 282. Hợp chất 21797: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



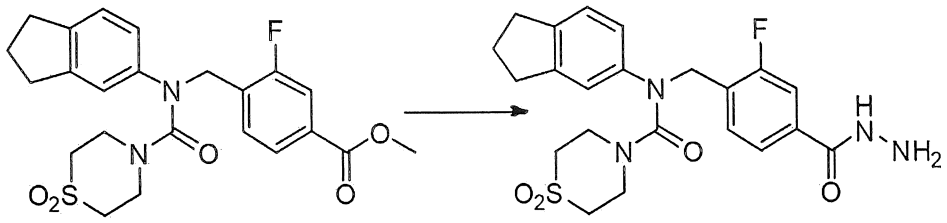
Dung dịch 5-isoxyanato-2,3-dihydro-1H-inden (1,000 g, 6,282 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,858 g, 6,345 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,470 g, 79,5%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



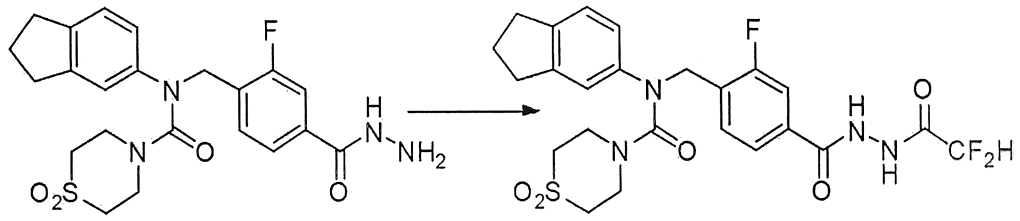
Dung dịch N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,294 g, 1,000 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,044 g, 1,100 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,259 g, 1,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,392 g, 85,1%).

Bước 3: N-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,392 g, 0,851 mmol) và hydrazin monohydrat (0,827 ml, 17,024 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,391 g, 99,7%, chất rắn màu trắng).

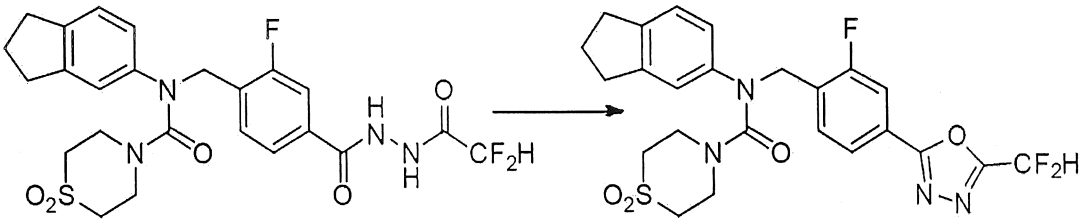
Bước 4: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,391 g, 0,849 mmol), trietylamin (0,237 ml, 1,698 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,106 ml, 0,849 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa

frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,226 g, 49,4%).

Bước 5: Hợp chất 21797

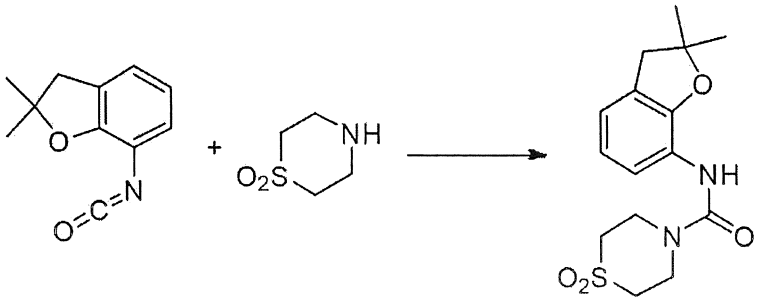


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,226 g, 0,419 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,120 g, 0,503 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,068 g, 31,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,1, 1,5 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 7,9, 2,0 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,74 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,90 (t, 4H, J = 7,4 Hz), 2,80 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,13 (t, 2H, J = 3,8 Hz); LRMS (ES) m/z 521,4 (M^+ + 1).

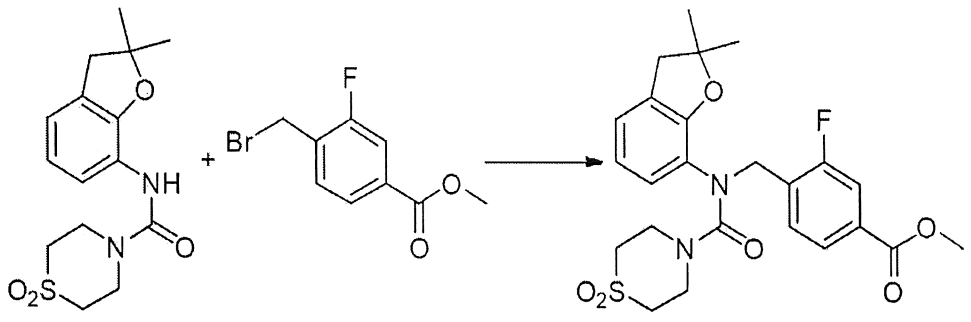
Ví dụ 283. Hợp chất 21798: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2,2-Dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 7-isoxyanato-2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran (1,000 g, 5,285 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,722 g, 5,338 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,650 g, 96,2%).

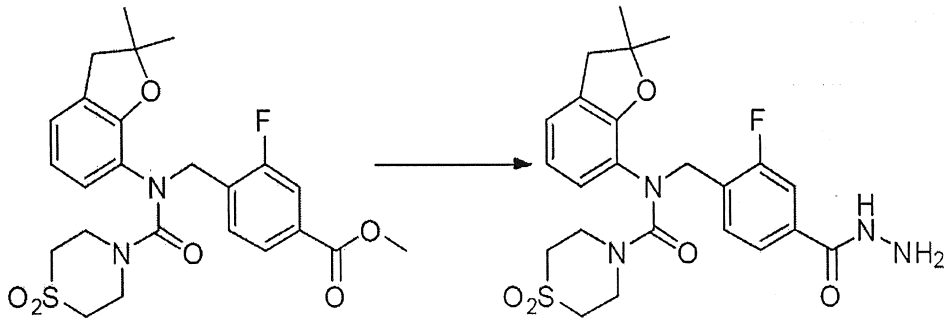
Bước 2: Metyl 4-((N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,324 g, 1,000 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,044 g, 1,100 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,259 g, 1,050 mmol).

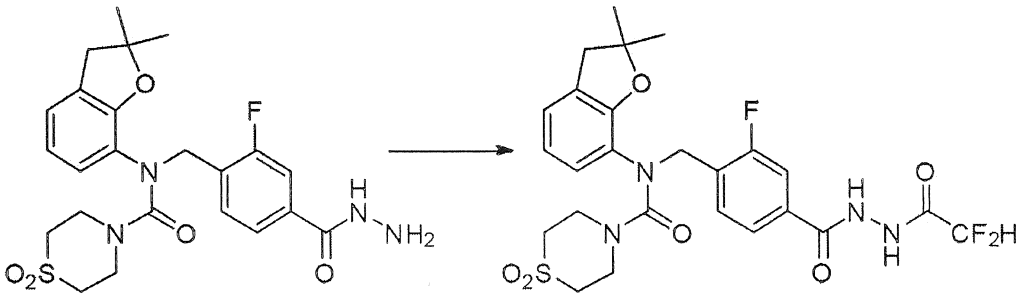
Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 4-((N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu không màu (0,459 g, 93,6%).

Bước 3: N-(2,2-Dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



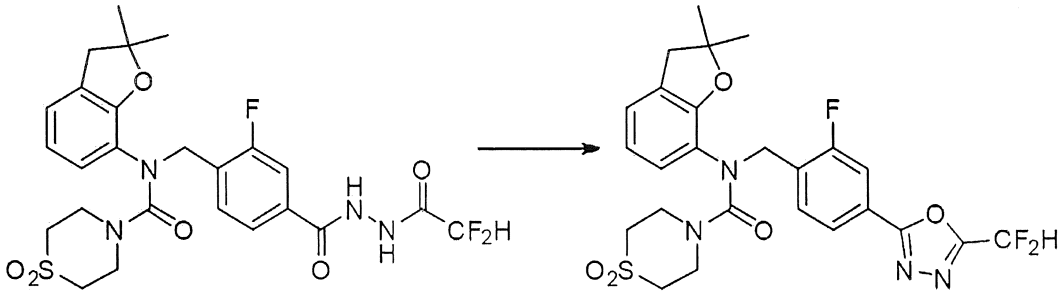
Metyl 4-((N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,459 g, 0,936 mmol) và hydrazin monohydrat (0,910 ml, 18,714 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,458 g, 99,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,458 g, 0,934 mmol), trietylamin (0,260 ml, 1,867 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,116 ml, 0,934 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,248 g, 46,6%).

Bước 5: Hợp chất 21798



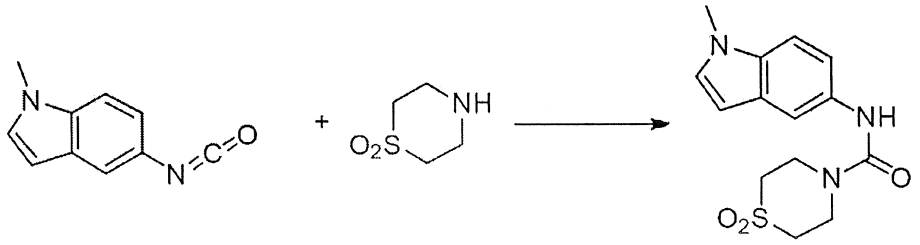
N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,248 g, 0,435 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,124 g, 0,522 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,2-dimetyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,102 g, 42,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,05 - 6,77 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 3,74 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 3,05 (s, 2H), 2,78 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 1,47 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 551,4 (M^+ + 1).

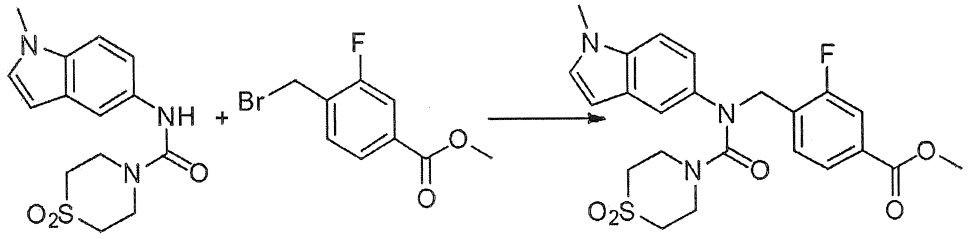
Ví dụ 284. Hợp chất 21799: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(1-Metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



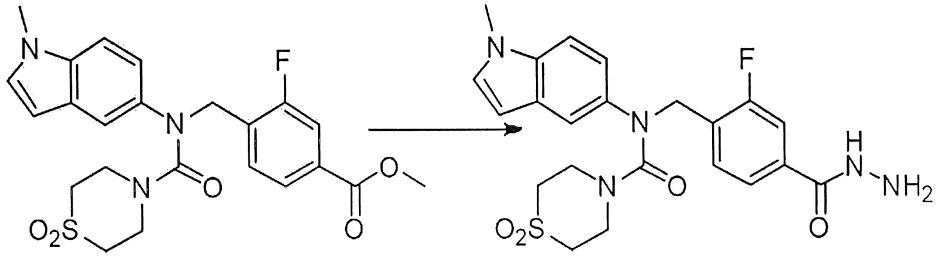
Dung dịch 5-isoxyanato-1-metyl-1H-indol (1,000 g, 5,808 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,793 g, 5,866 mmol) trong dietylete (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,780 g, 99,7%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,307 g, 1,000 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,044 g, 1,100 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,259 g, 1,050 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,406 g, 85,7%).

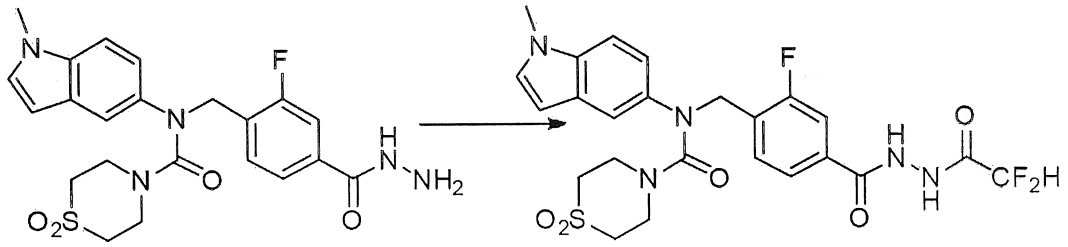
Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,406 g, 0,857 mmol) và hydrazin monohydrat (0,833 ml, 17,148 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng

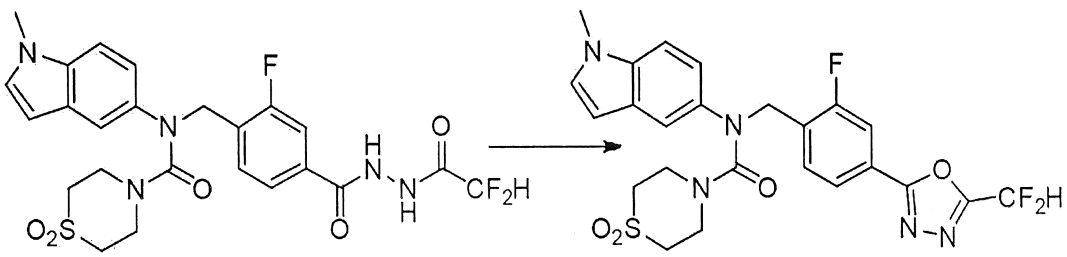
ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,243 g, 59,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,243 g, 0,513 mmol), trietylamin (0,143 ml, 1,026 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,064 ml, 0,513 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,206 g, 72,7%).

Bước 5: Hợp chất 21799

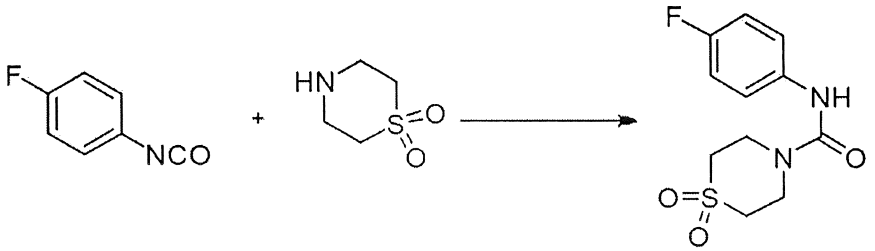


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,206 g, 0,373 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,107 g, 0,448 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,009 g, 4,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,30 - 7,29 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 3,1, 0,8 Hz), 4,97 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 2,70 (t, 4H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 521,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 285. Hợp chất 21806: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

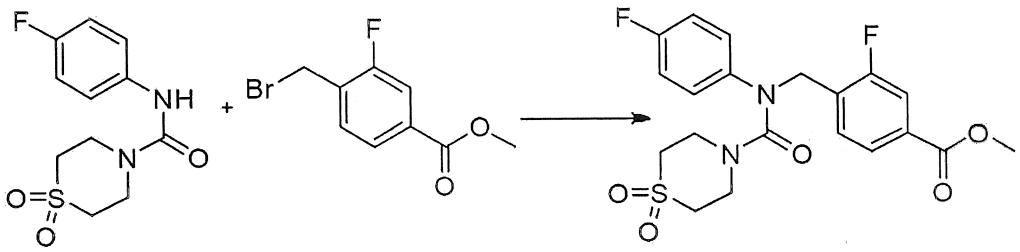
Bước 1: N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-flo-4-isoxyanatobenzen (0,500 g, 3,647 mmol) trong dietylete (10 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,493 g, 3,647 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy

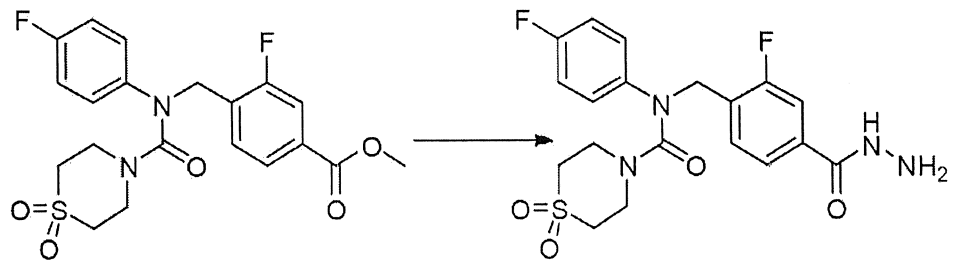
khô để thu được N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,920 g, 92,7%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



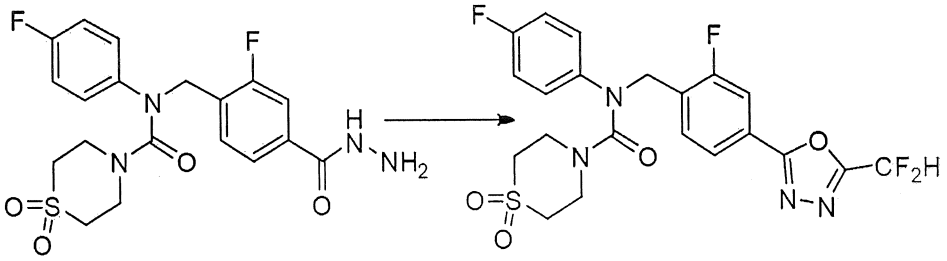
Dung dịch N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,102 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,048 g, 1,212 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,299 g, 1,212 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (2 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng diclorometan (3 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,212 g, 43,9%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,212 g, 0,484 mmol) và hydrazin monohydrat (0,470 ml, 9,670 mmol) trong etanol (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với dietylete (5 ml) và etyl axetat (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,179 g, 84,4%).

Bước 4: Hợp chất 21806

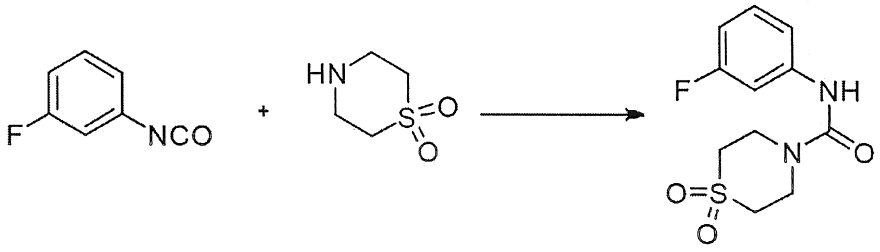


Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,228 mmol) và trietylamin (0,095 ml, 0,684 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,228 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,053 g, 46,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,14 - 6,81 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 2,85 - 2,82 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 499,3 (M^+ + 1).

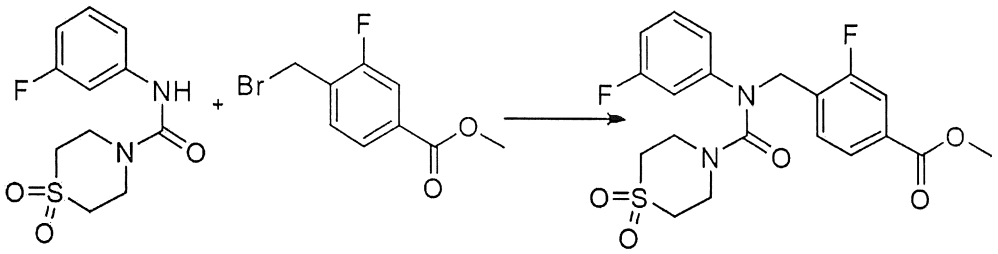
Ví dụ 286. Hợp chất 21807: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-flo-3-isoxyanatobenzen (0,500 g, 3,647 mmol) trong dietylete (10 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,493 g, 3,647 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,870 g, 87,6%).

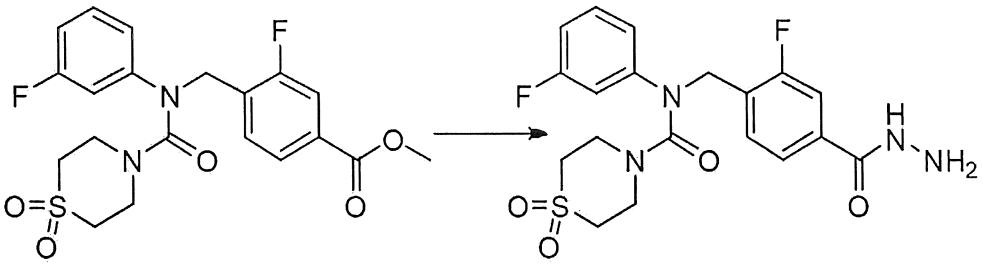
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,102 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,048 g, 1,212 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,299 g, 1,212 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

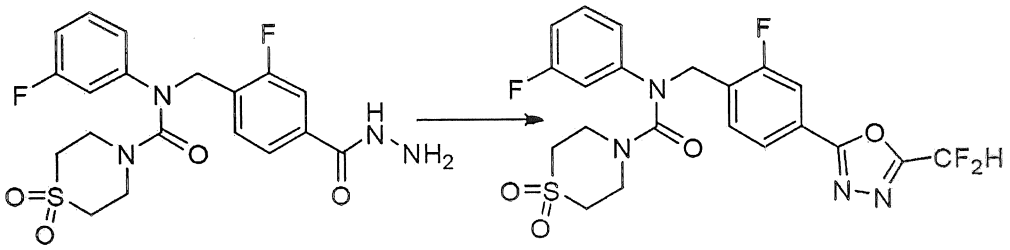
bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (2 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,300 g, 62,1%).

Bước 3: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,684 mmol) và hydrazin monohydrat (0,665 ml, 13,685 mmol) trong etanol (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với dietylete (5 ml) và etyl axetat (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,270 g, 90,0%).

Bước 4: Hợp chất 21807

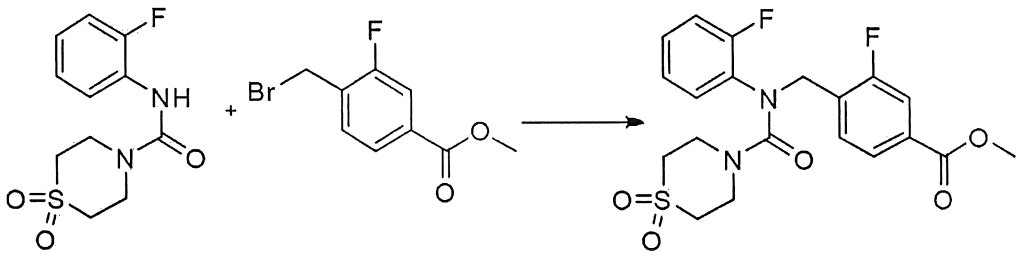


Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,228 mmol) và trietylamin (0,095 ml, 0,684 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,228 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,034 g, 29,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,07 - 6,81 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 3,75 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 2,87 (t, 4H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 499,0 (M^+ + 1).

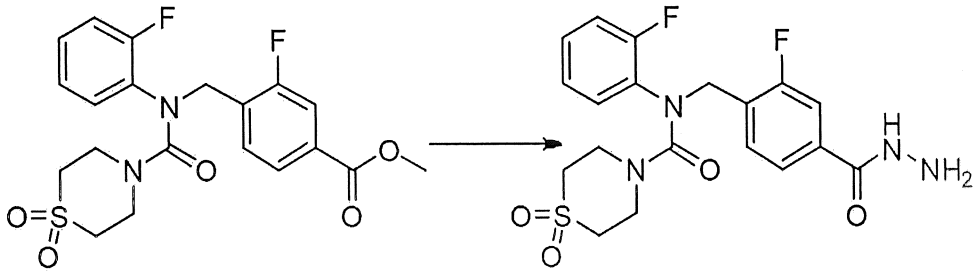
Ví dụ 287. Hợp chất 21808: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



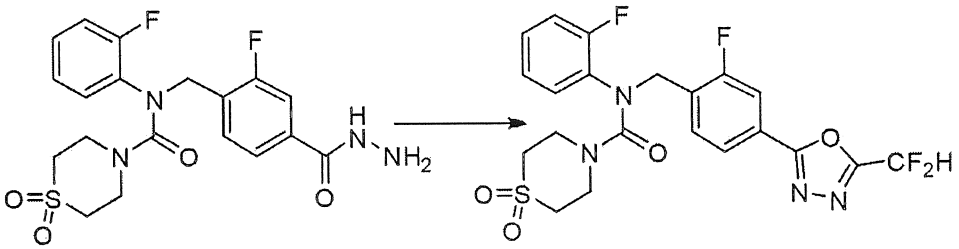
Dung dịch N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,102 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,048 g, 1,212 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,299 g, 1,212 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (2 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,320 g, 66,2%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(2-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,320 g, 0,730 mmol) và hydrazin monohydrat (0,709 ml, 14,597 mmol) trong etanol (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với dietylete (5 ml) và etyl axetat (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,258 g, 80,6%).

Bước 3: Hợp chất 21808

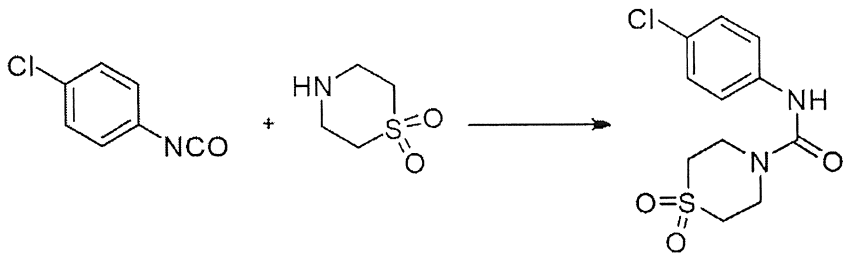


Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,228 mmol) và trietylamin (0,095 ml, 0,684 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,228 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 8,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5 Hz), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 4,90 (s, 2H), 3,72 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,76 (t, 4H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 499,0 (M^+ + 1).

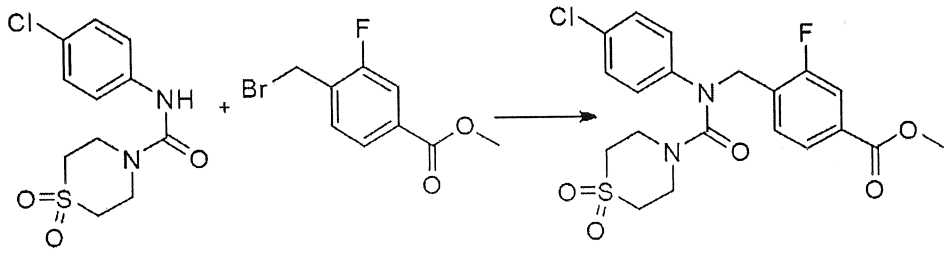
Ví dụ 288. Hợp chất 21809: N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



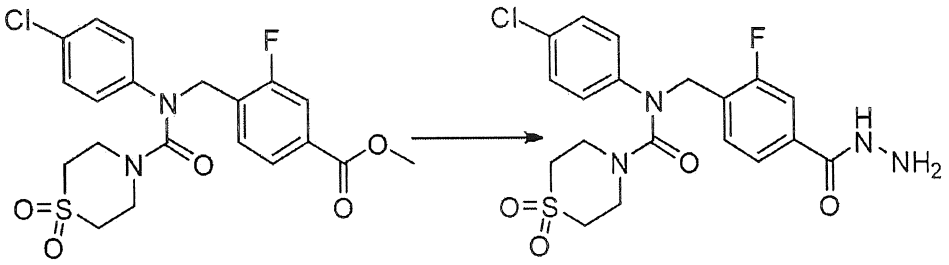
Dung dịch 1-cloro-4-isoxyanatobenzen (0,500 g, 3,256 mmol) trong dietylete (15 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,440 g, 3,256 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,826 g, 87,9%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



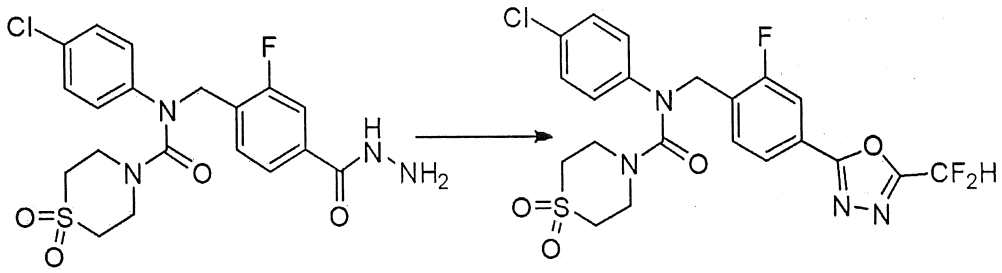
Dung dịch N-(4-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,039 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,046 g, 1,143 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,282 g, 1,143 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (2 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh thể hóa ở nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng diclorometan (3 ml). Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,217 g, 45,9%).

Bước 3: N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,217 g, 0,477 mmol) và hydrazin monohydrat (0,464 ml, 9,541 mmol) trong etanol (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,187 g, 86,2%).

Bước 4: Hợp chất 21809



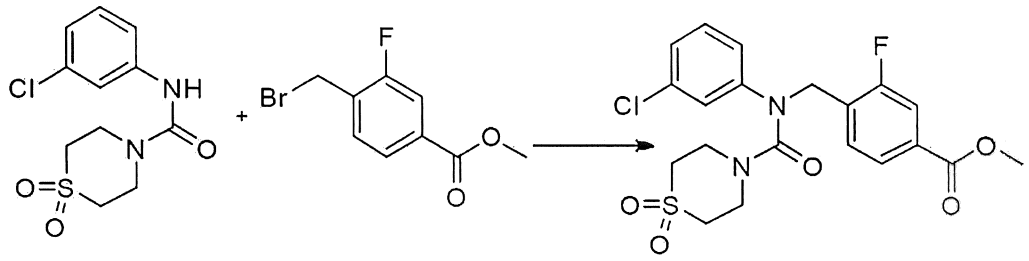
Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,220 mmol) và trietylamin (0,092 ml, 0,659 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,027 ml, 0,220 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp

hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,026 g, 23,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,10 - 6,81 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,15 - 4,13 (m, 4H), 2,86 (t, 4H, J = 5,3 Hz); LRMS (ES) m/z 515,1 (M^+ + 1).

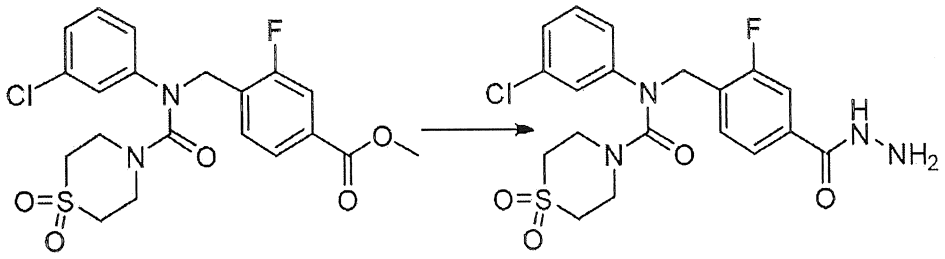
Ví dụ 289. Hợp chất 21810: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



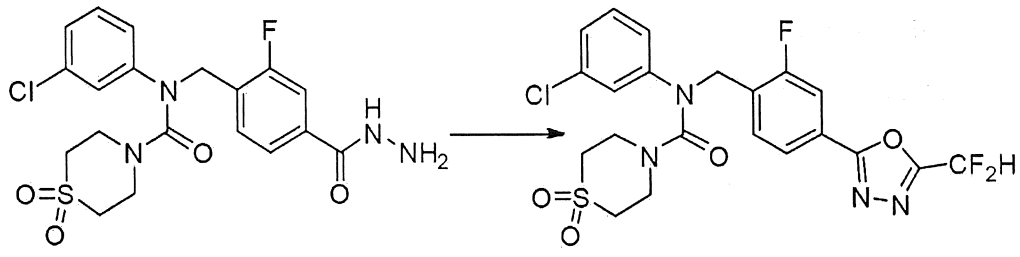
Dung dịch N-(3-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,300 g, 1,039 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,046 g, 1,143 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,282 g, 1,143 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (2 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,440 g, 93,1%).

Bước 2: N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,200 g, 0,440 mmol) và hydrazin monohydrat (0,427 ml, 8,793 mmol) trong etanol (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với dietylete (5 ml) và etyl axetat (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,185 g, 92,5%).

Bước 3: Hợp chất 21810



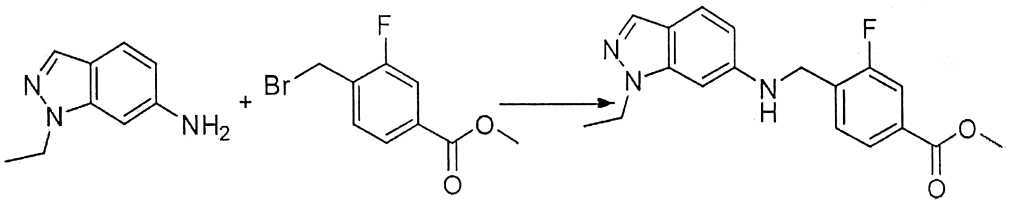
Dung dịch N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,220 mmol) và trietylamin (0,092 ml, 0,659 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,027 ml, 0,220 mmol), và được

khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-50%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 28,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,4 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J* = 9,5, 2,0 Hz), 7,67 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,32 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,23 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz), 7,18 (t, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,07 - 6,81 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,74 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz), 2,87 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 515,1 (M^+ + 1).

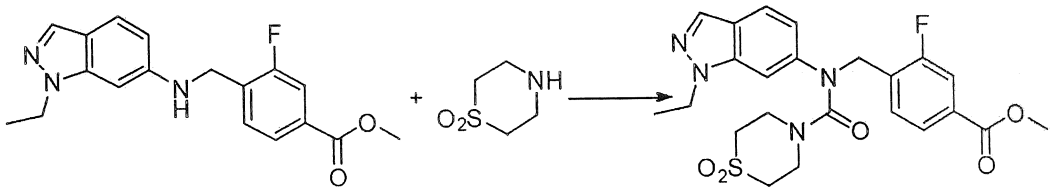
Ví dụ 290. Hợp chất 21811: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-(((1-etyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)-3-flobenzoat



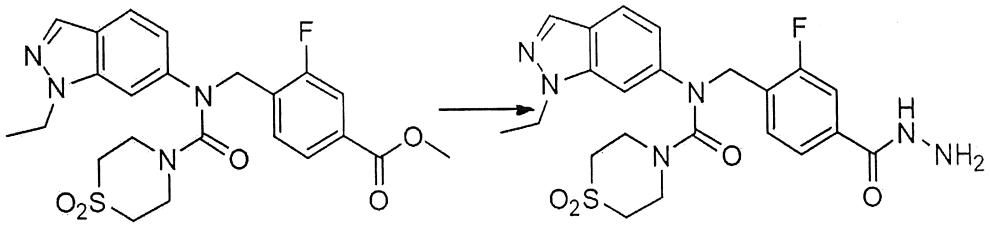
Dung dịch 1-etyl-1H-indazol-6-amin (0,322 g, 2,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,494 g, 2,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,697 ml, 4,000 mmol) trong axetonitril (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(((1-etyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu xanh lục (0,573 g, 87,5%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-(((1-etyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,573 g, 1,750 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,915 ml, 5,251 mmol) và triphosgen (0,260 g, 0,875 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,237 g, 1,750 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,760 g, 88,9%).

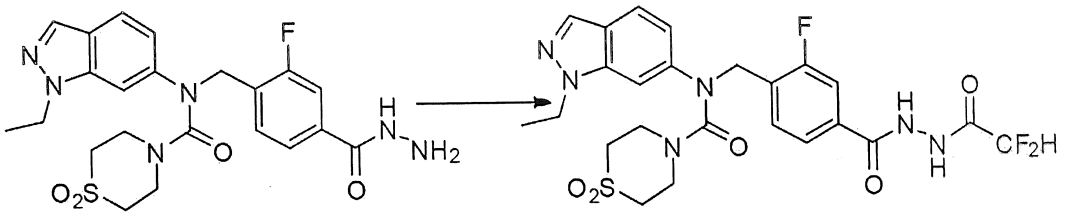
Bước 3: N-(1-Etyl-1H-indazol-6-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,760 g, 1,556 mmol) và hydrazin monohydrat (1,512 ml, 31,114 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi.

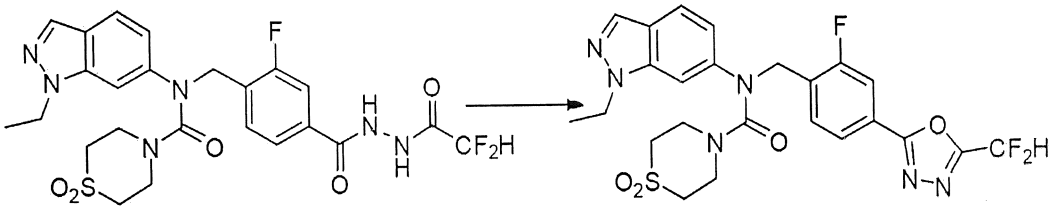
Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,747 g, 98,3%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,747 g, 1,529 mmol), trietylamin (0,426 ml, 3,059 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,190 ml, 1,529 mmol) trong diclorometan (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,518 g, 59,8%).

Bước 5: Hợp chất 21811

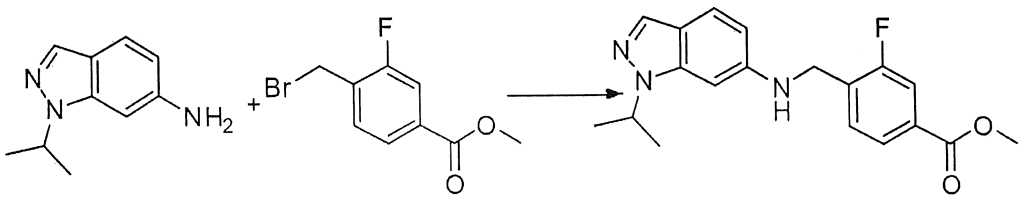


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,353 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,126 g, 0,530 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (3 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. 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-(1-etyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,101 g, 52,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,80 - 7,68 (m, 3H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,07 - 6,77 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,40 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,79 - 3,72 (m, 4H), 2,86 - 2,78 (m, 4H), 1,50 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 549,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 291. Hợp chất 21812: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

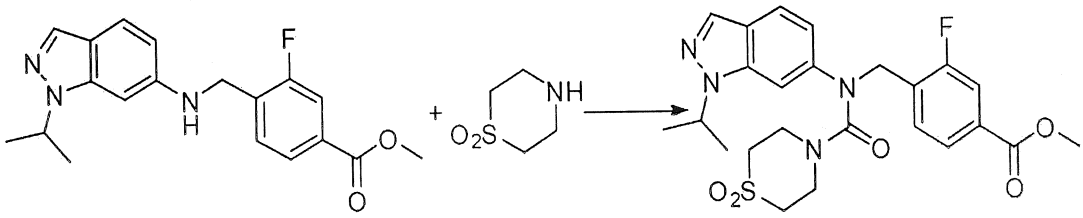
Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat



Dung dịch 1-isopropyl-1H-indazol-6-amin (0,351 g, 2,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,494 g, 2,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,697 ml, 4,000 mmol) trong axetonitril (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong

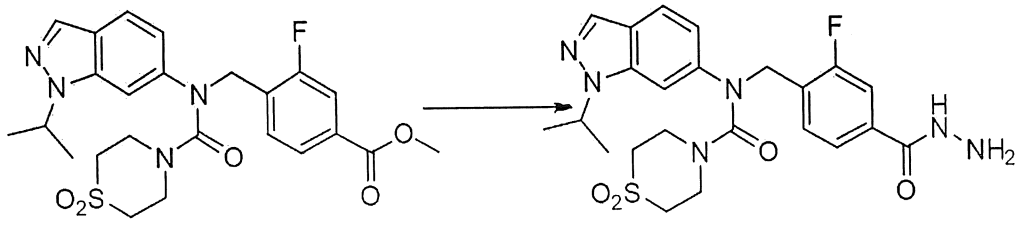
chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 3-flo-4-(((1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu xanh lục (0,592 g, 86,8%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-(((1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,592 g, 1,734 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,906 ml, 5,202 mmol) và triphosgen (0,257 g, 0,867 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,234 g, 1,734 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,755 g, 86,6%).

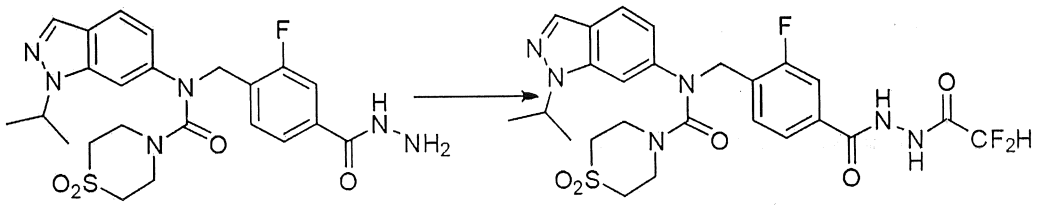
Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,755 g, 1,502 mmol) và hydrazin monohydrat

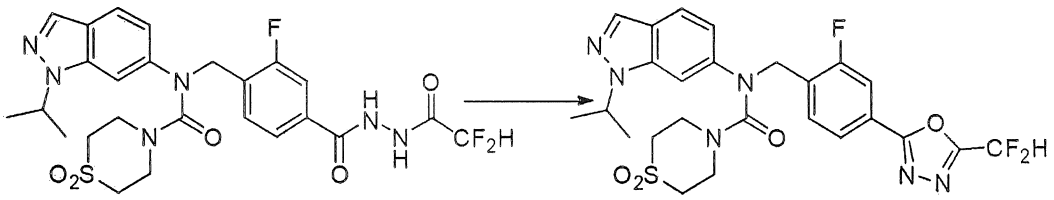
(1,460 ml, 30,046 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,721 g, 95,5%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,721 g, 1,435 mmol), trietylamin (0,400 ml, 2,870 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,178 ml, 1,435 mmol) trong diclorometan (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,525 g, 63,0%).

Bước 5: Hợp chất 21812

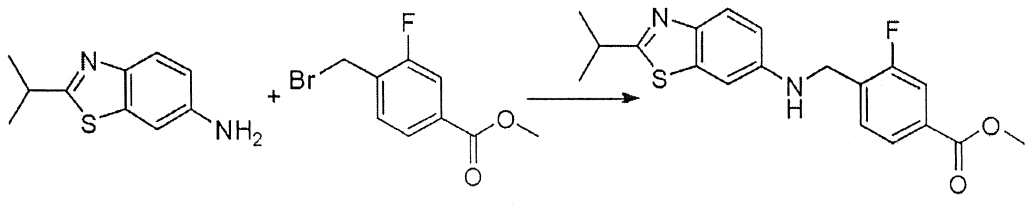


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,344 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,123 g, 0,517 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (3 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. 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-(1-isopropyl-1H-indazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,106 g, 54,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,80 - 7,68 (m, 3H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,75 (p, 1H, J = 6,6 Hz), 3,80 - 3,70 (m, 4H), 2,86 - 2,72 (m, 4H), 1,59 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 563,4 (M^+ + 1).

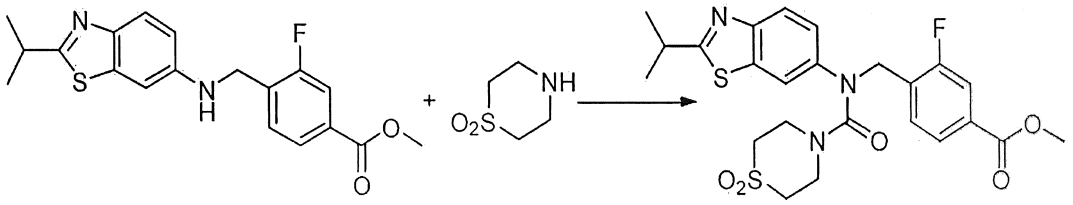
Ví dụ 292. Hợp chất 21813: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-(((2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)amino)metyl)benzoat



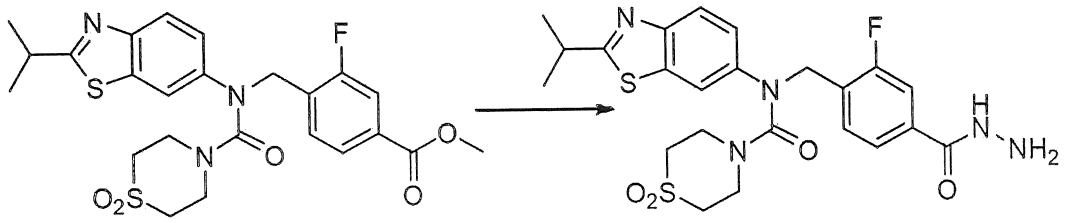
Dung dịch 2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-amin (0,385 g, 2,000 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,494 g, 2,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,697 ml, 4,000 mmol) trong axetonitril (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(((2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)amino)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu cam (0,683 g, 95,2%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



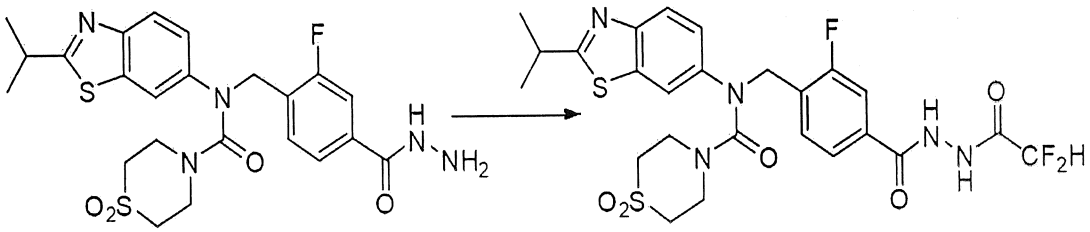
Dung dịch metyl 3-flo-4-(((2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)amino)metyl)benzoat (0,683 g, 1,906 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,996 ml, 5,717 mmol) và triphosgen (0,283 g, 0,953 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,258 g, 1,906 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu cam (0,851 g, 85,9%).

Bước 3: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,851 g, 1,638 mmol) và hydrazin monohydrat (1,592 ml, 32,755 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (8 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,669 g, 78,6%).

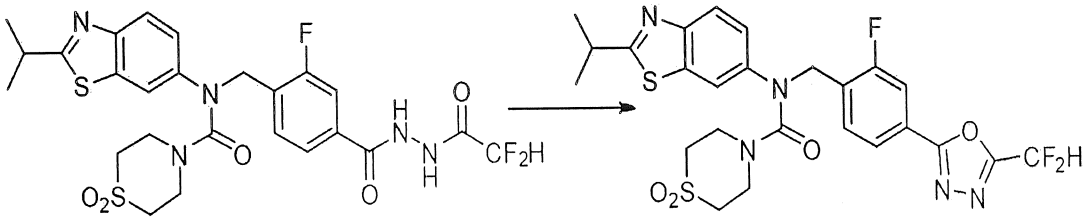
Bước 4: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,614 g, 1,181 mmol), trietylamin (0,329 ml, 2,363 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,147 ml, 1,181 mmol) trong diclorometan (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2,

cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,423 g, 59,9%).

Bước 5: Hợp chất 21813

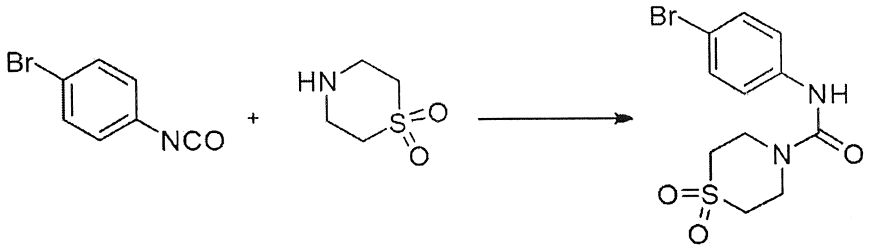


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,335 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,120 g, 0,502 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (3 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. 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-isopropylbenzo[d]thiazol-6-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,133 g, 68,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 4,99 (s, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 3,44 (p, 1H, J = 6,9 Hz), 2,87 - 2,78 (m, 4H), 1,50 (d, 6H, J = 6,9 Hz); LRMS (ES) m/z 580,3 (M^+ + 1).

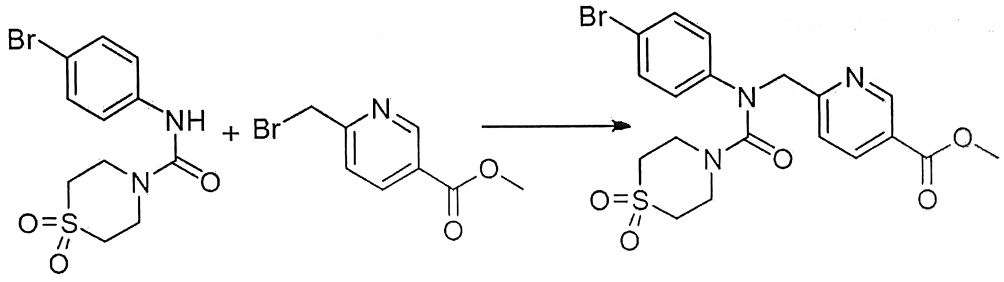
Ví dụ 293. Hợp chất 21823: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 1-bromo-4-isoxyanatobenzen (1,000 g, 5,050 mmol) trong dietylete (40 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,683 g, 5,050 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,630 g, 96,9%).

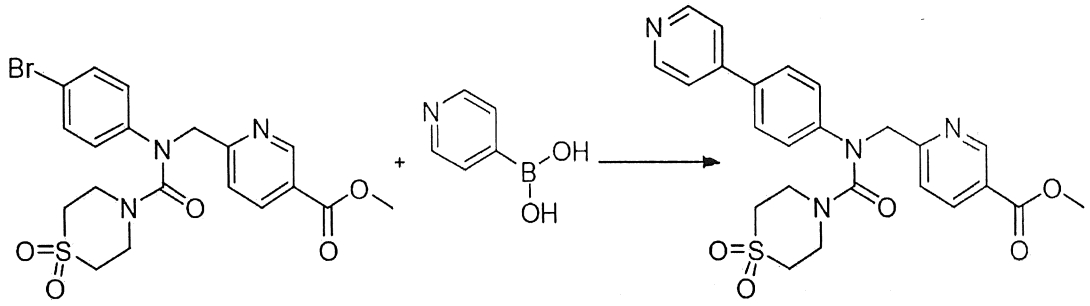
Bước 2: Metyl 6-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,300 g, 3,902 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,164 g, 4,097 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,987 g, 4,292 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước

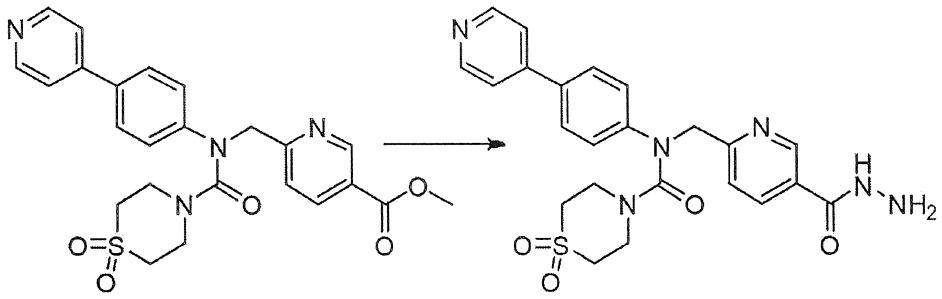
được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô (magie sunfat khan), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 30-60%) để thu được metyl 6-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,210 g, 64,3%).

Bước 3: Metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



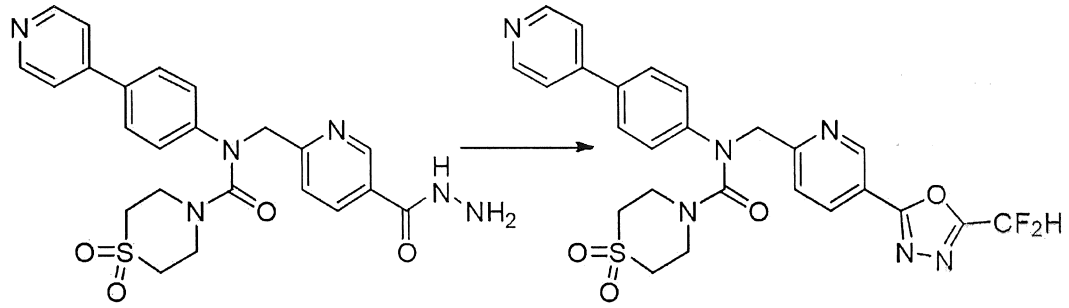
Metyl 6-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,300 g, 0,622 mmol), axit pyridin-4-yl boronic (0,092 g, 0,746 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,020 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,608 g, 1,866 mmol) trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,166 g, 55,5%).

Bước 4: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,166 g, 0,345 mmol) và hydrazin monohydrat (0,336 ml, 6,909 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu xám (0,145 g, 87,3%).

Bước 5: Hợp chất 21823



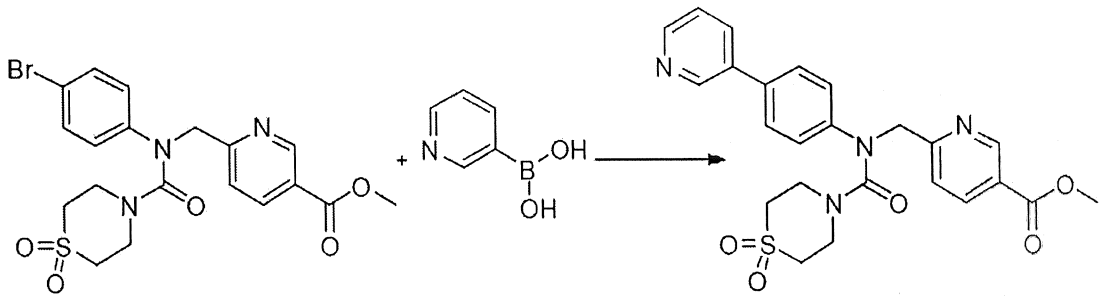
Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,130 g, 0,271 mmol) và trietylamin (0,113 ml, 0,812 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,034 ml, 0,271 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-4-

yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,008 g, 5,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,62 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,87 - 7,73 (m, 4H), 7,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,10 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 541,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 294. Hợp chất 21824: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

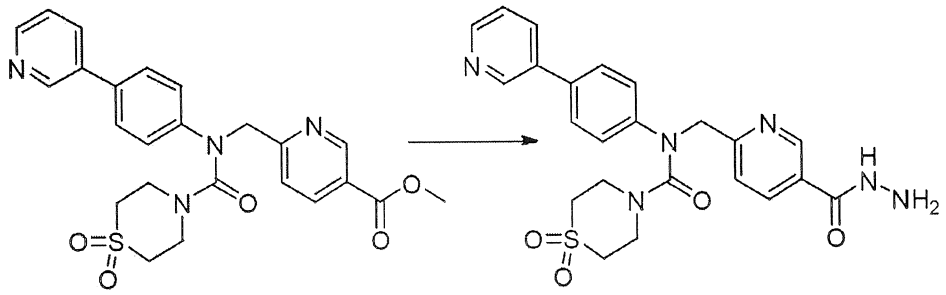
Bước 1: Metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Metyl 6-((N-(4-bromophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,300 g, 0,622 mmol), axit pyridin-3-yl boronic (0,092 g, 0,746 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl2, 0,020 g, 0,031 mmol) và xesi cacbonat (0,608 g, 1,866 mmol) trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-

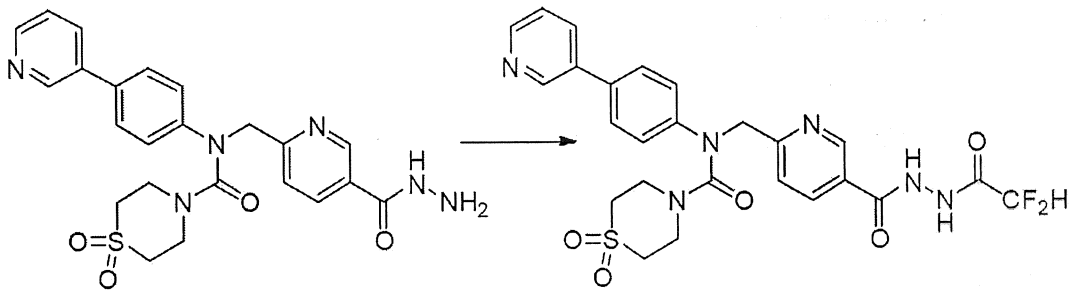
yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng chất rắn màu nâu (0,213 g, 71,3%).

Bước 2: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 6-((1,1-dioxido-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,213 g, 0,443 mmol) và hydrazin monohydrat (0,431 ml, 8,865 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu xám (0,175 g, 82,2%).

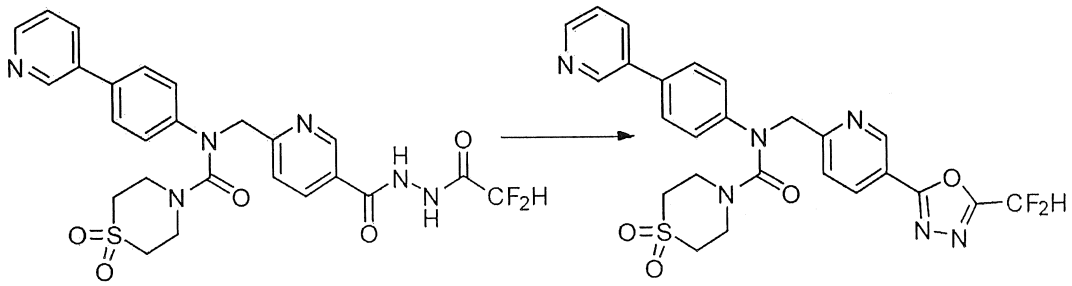
Bước 3: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,312 mmol) và trietylamin (0,131 ml, 0,936 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ

phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,039 ml, 0,312 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,087 g, 49,9%).

Bước 4: Hợp chất 21824



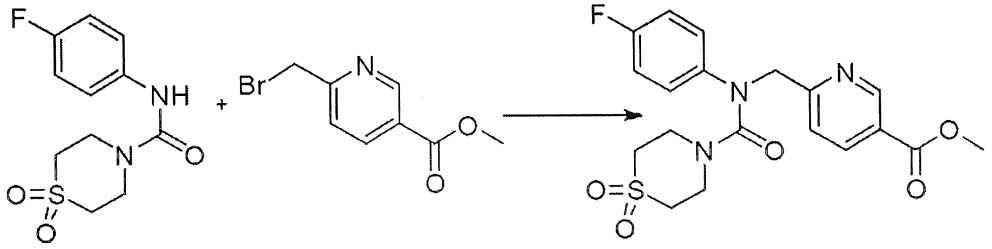
N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,087 g, 0,156 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,312 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó 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. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(pyridin-3-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,048 g, 57,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,95 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,77 - 7,73

(m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,20 (s, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,07 (t, 4H, J = 4,9 Hz); LRMS (ES) m/z 541,3 (M^+ + 1).

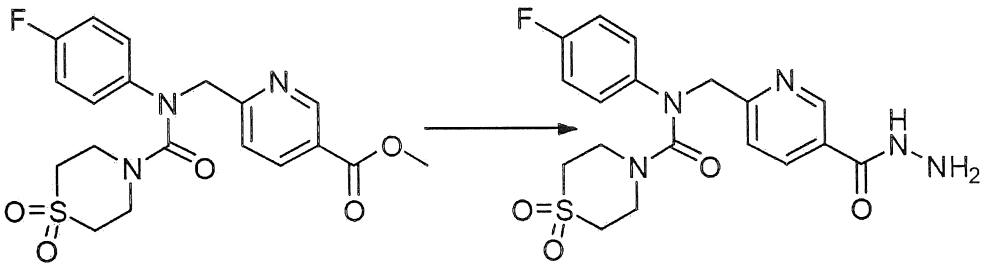
Ví dụ 295. Hợp chất 21829: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 6-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



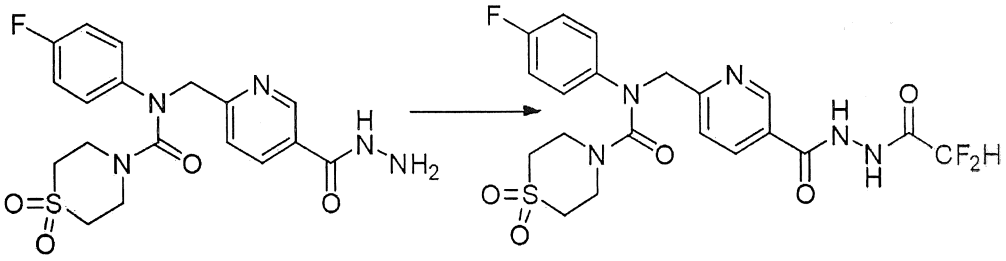
Dung dịch N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,836 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,081 g, 2,020 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,465 g, 2,020 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (5 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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, metyl 6-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,450 g, 58,1%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



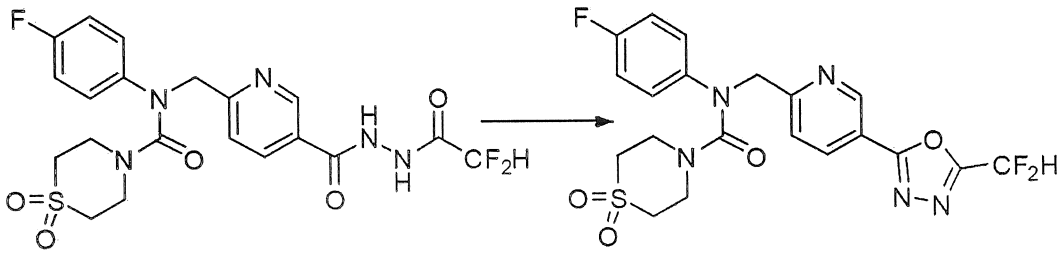
Metyl 6-((N-(4-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,356 mmol) và hydrazin monohydrat (0,346 ml, 7,118 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,111 g, 74,0%).

Bước 3: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,111 g, 0,263 mmol) và trietylamin (0,110 ml, 0,790 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,065 ml, 0,527 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,082 g, 62,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 21829

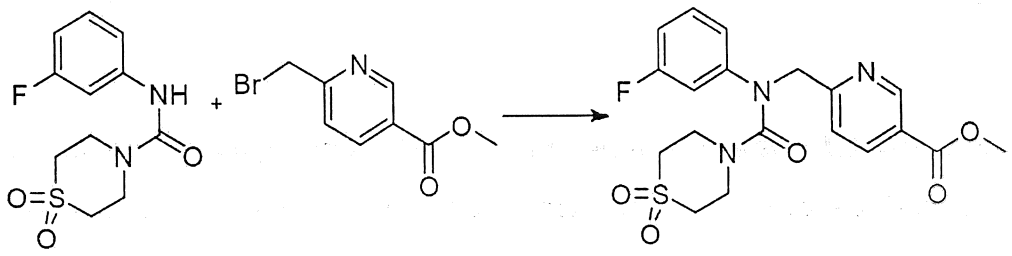


N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,082 g, 0,164 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,117 g, 0,493 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,015 g, 19,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,43 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,10 - 6,84 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,98 (t, 4H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 482,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 296. Hợp chất 21830: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

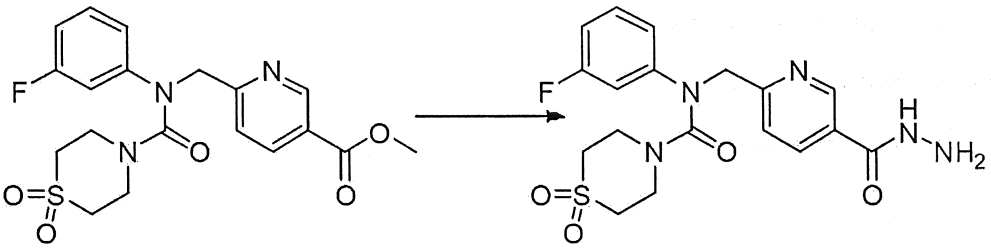
Bước 1: Metyl 6-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,836 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,081 g, 2,020 mmol) trong N,N-

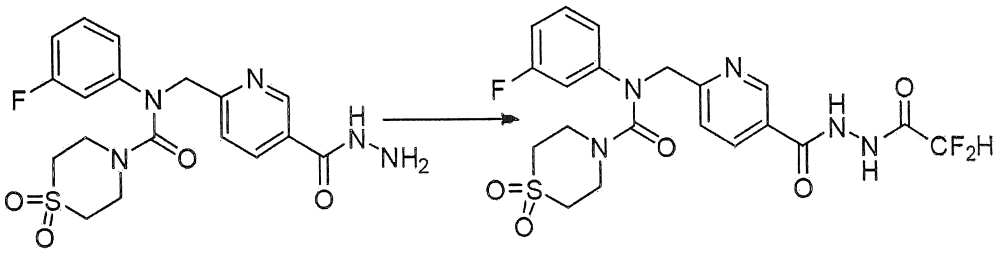
dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,465 g, 2,020 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (5 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Metyl 6-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,450 g, 58,1%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



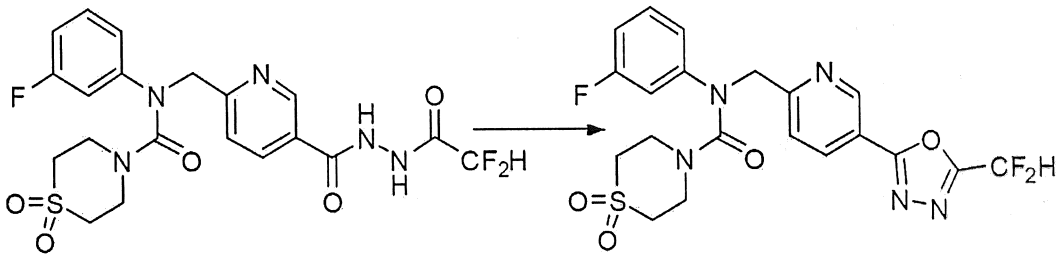
Metyl 6-((N-(3-flophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,150 g, 0,356 mmol) và hydrazin monohydrat (0,346 ml, 7,118 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,113 g, 75,3%).

Bước 3: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,113 g, 0,268 mmol) và trietylamin (0,112 ml, 0,804 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,067 ml, 0,536 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,090 g, 67,2%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 21830

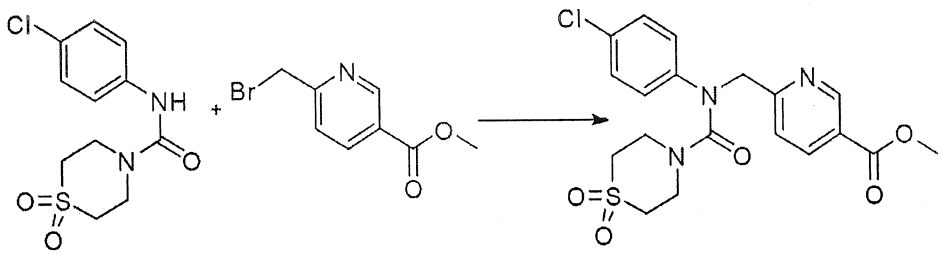


N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,090 g, 0,180 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,129 g, 0,541 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,044 g, 50,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,10 - 6,92 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 3,76 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 3,03 (t, 4H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 482,3 (M^+ + 1).

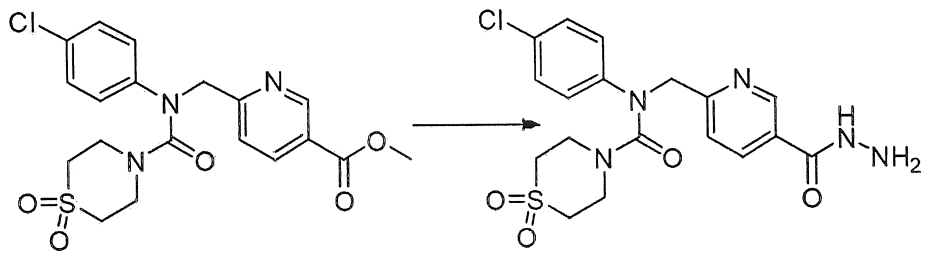
Ví dụ 297. Hợp chất 21831: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



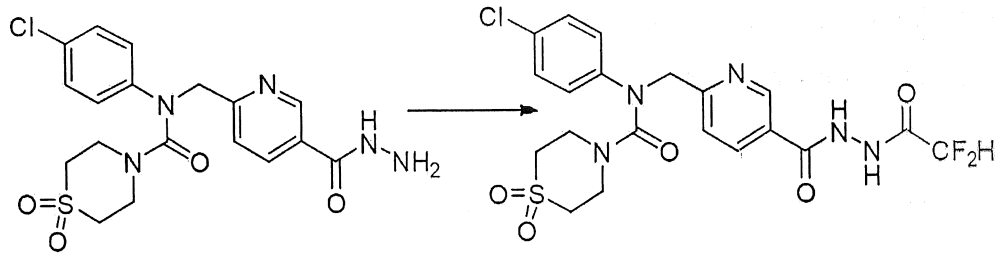
Dung dịch N-(4-clorophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,732 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,076 g, 1,905 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,438 g, 1,905 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (5 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. 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. Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,450 g, 59,3%, chất rắn màu nâu).

Bước 2: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



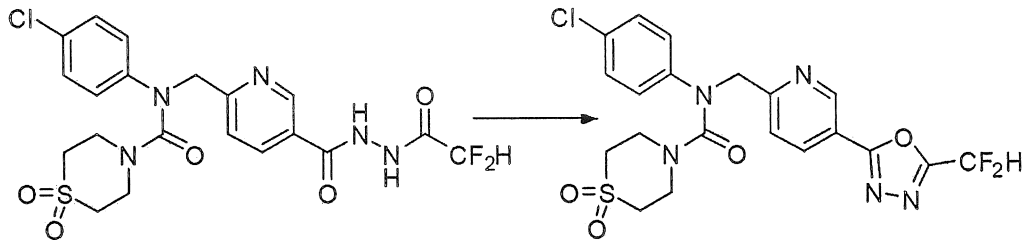
Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,100 g, 0,228 mmol) và hydrazin monohydrat (0,222 ml, 4,567 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,061 g, 61,0%).

Bước 3: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,061 g, 0,139 mmol) và trietylamin (0,058 ml, 0,418 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,035 ml, 0,279 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,045 g, 62,6%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Hợp chất 21831

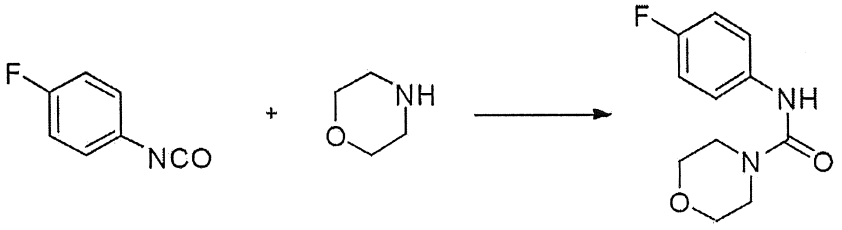


N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,045 g, 0,087 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,062 g, 0,262 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 5 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,011 g, 25,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 - 9,26 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,09 - 6,83 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 3,01 (t, 4H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 498,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 298. Hợp chất 21839: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit

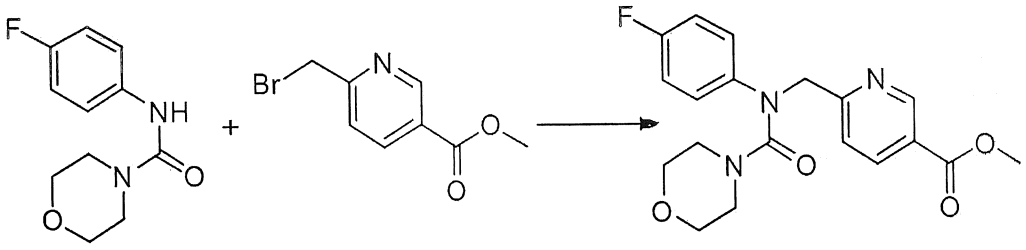
Bước 1: N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch 1-flo-4-isoxyanatobenzen (0,500 g, 3,647 mmol) trong dietylete (10 ml) được trộn ở 0°C với morpholin (0,315 ml, 3,647 mmol), và được khuấy ở

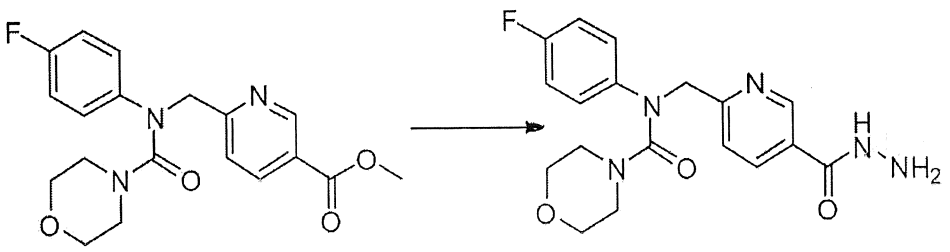
nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,776 g, 94,9%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,892 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,892 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,205 g, 0,892 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,274 g, 82,3%).

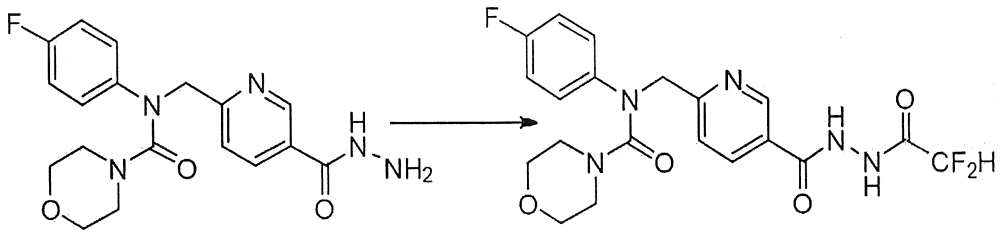
Bước 3: N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 6-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,274 g, 0,734 mmol) và hydrazin monohydrat (0,357 ml, 7,338 mmol) được trộn ở nhiệt

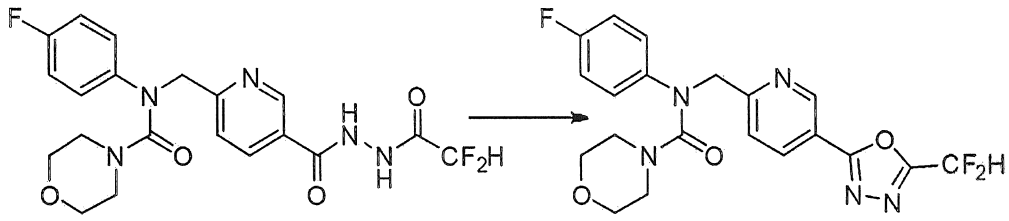
độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,215 g, 78,5%).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,108 g, 0,288 mmol) và trietylamin (0,080 ml, 0,576 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,036 ml, 0,288 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô 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-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,105 g, 81,0%, bọt màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21839

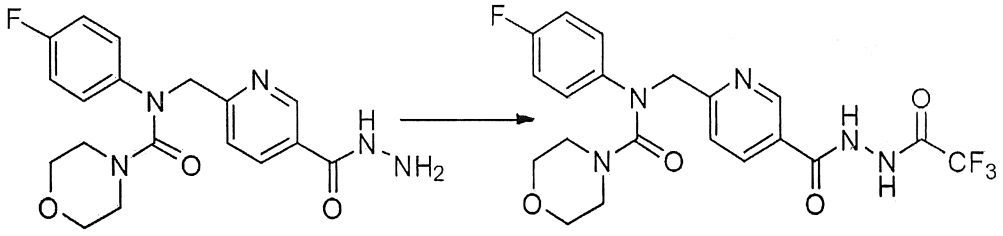


N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,105 g, 0,233 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,083 g, 0,350 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,064 g, 63,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,10 - 6,74 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 3,53 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 434,0 (M^+ + 1).

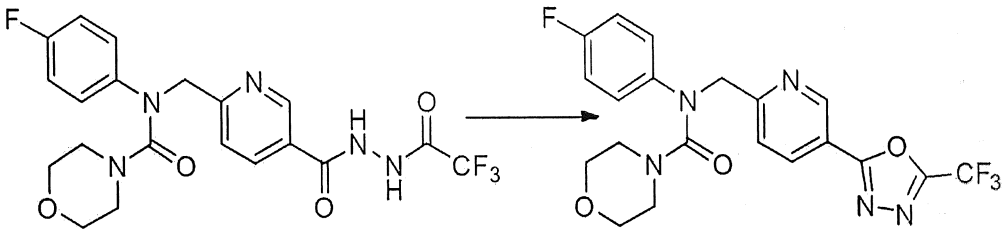
Ví dụ 299. Hợp chất 21840: N-(4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,108 g, 0,288 mmol) và trietylamin (0,080 ml, 0,576 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,041 ml, 0,288 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,097 g, 72,0%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21840

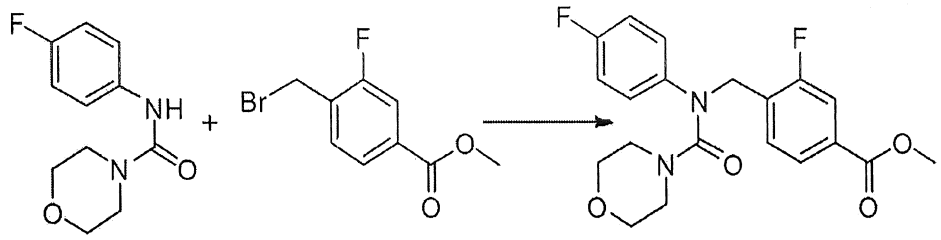


N-(4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,097 g, 0,207 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,311 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,049 g, 51,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,53 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,6 Hz); LRMS (ES) m/z 452,0 (M^+ + 1).

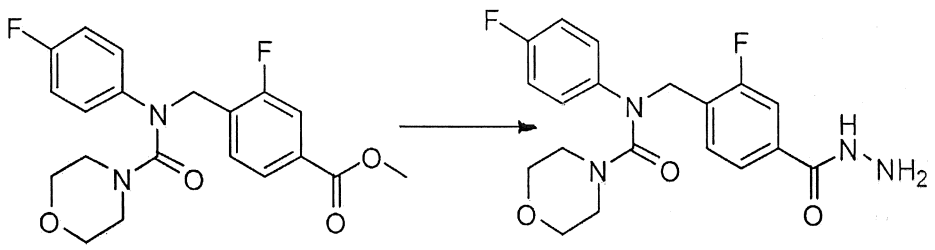
Ví dụ 300. Hợp chất 21841: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



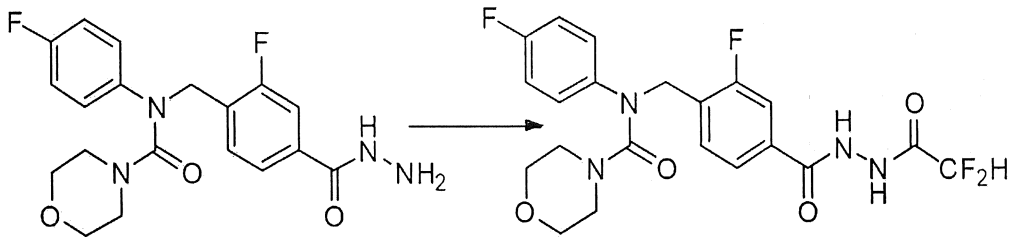
Dung dịch N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,892 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,892 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,220 g, 0,892 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,305 g, 87,6%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit



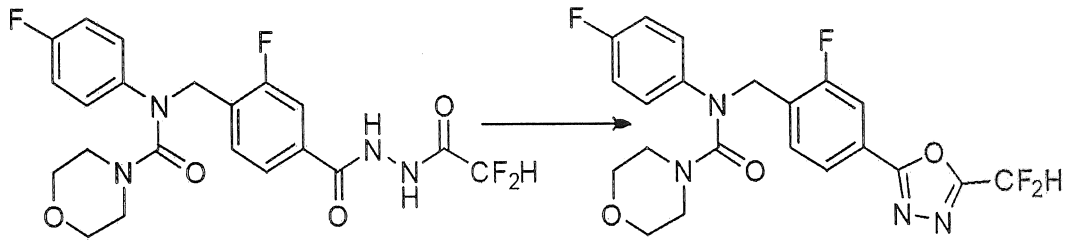
Metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,305 g, 0,781 mmol) và hydrazin monohydrat (0,380 ml, 7,813 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,304 g, 99,6%).

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,152 g, 0,389 mmol) và trietylamin (0,109 ml, 0,779 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,048 ml, 0,389 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,125 g, 68,7%, bọt màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21841

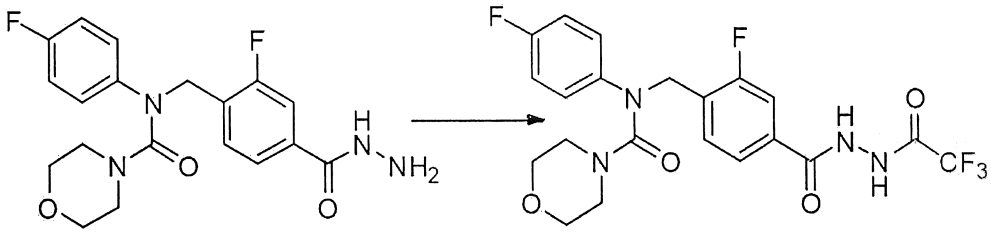


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,125 g, 0,268 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,096 g, 0,401 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,047 g, 38,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 33,7, 1,7 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,49 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,25 (t, 4H, J = 4,2 Hz); LRMS (ES) m/z 451,0 (M^+ + 1).

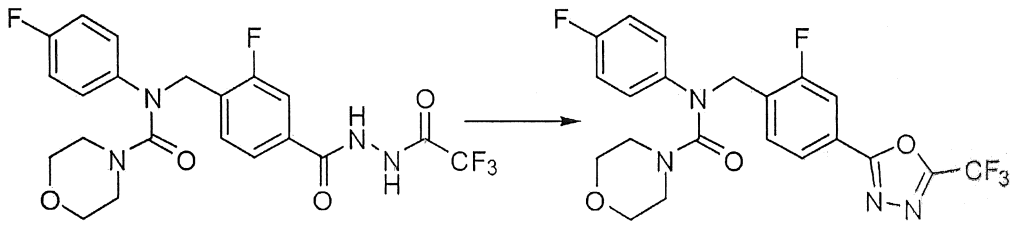
Ví dụ 301. Hợp chất 21842: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,152 g, 0,389 mmol) và trietylamin (0,109 ml, 0,779 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,055 ml, 0,389 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô 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)morpholin-4-cacboxamit, 0,134 g, 70,9%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21842

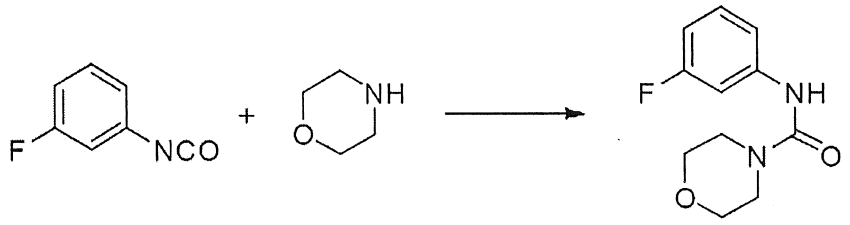


N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,134 g, 0,276 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,099 g, 0,414 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,013 g, 10,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,50 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,25 (t, 4H, J = 4,3 Hz); LRMS (ES) m/z 469,0 (M^+ + 1).

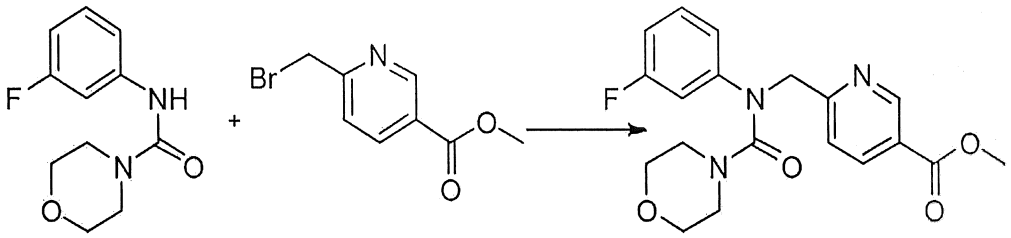
Ví dụ 302. Hợp chất 21843: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch 1-flo-3-isoxyanatobenzen (0,500 g, 3,647 mmol) trong dietylete (10 ml) được trộn ở 0°C với morpholin (0,315 ml, 3,647 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,737 g, 90,1%).

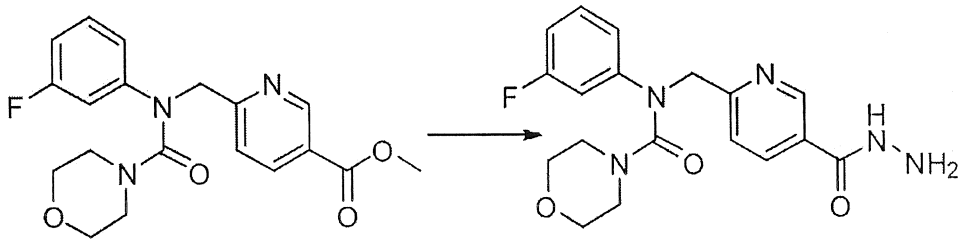
Bước 2: Metyl 6-((N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,892 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,892 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,205 g, 0,892 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua

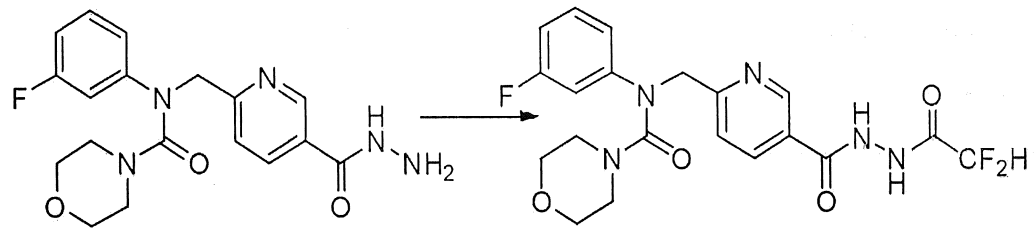
nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,265 g, 79,7%).

Bước 3: N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



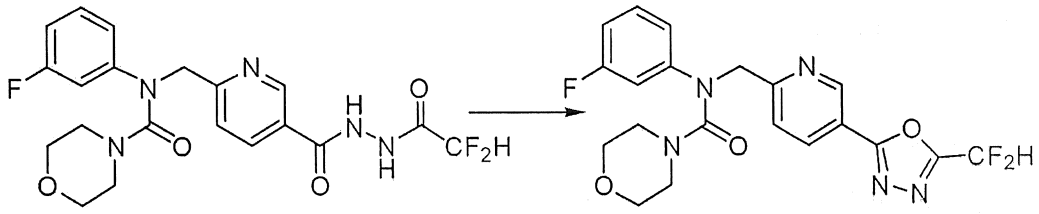
Metyl 6-((N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,265 g, 0,711 mmol) và hydrazin monohydrat (0,345 ml, 7,108 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,192 g, 72,4%).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,096 g, 0,257 mmol) và trietylamin (0,072 ml, 0,514 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,032 ml, 0,257 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô 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-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,088 g, 75,4%, bọt màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21843

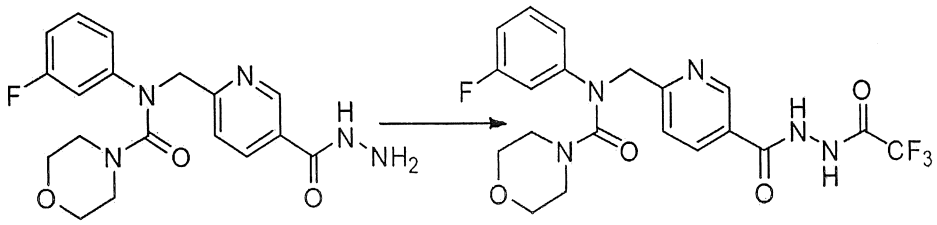


N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,088 g, 0,194 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,069 g, 0,291 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,031 g, 37,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,11 - 6,75 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,31 (t, 5H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 434,4 (M^+ + 1).

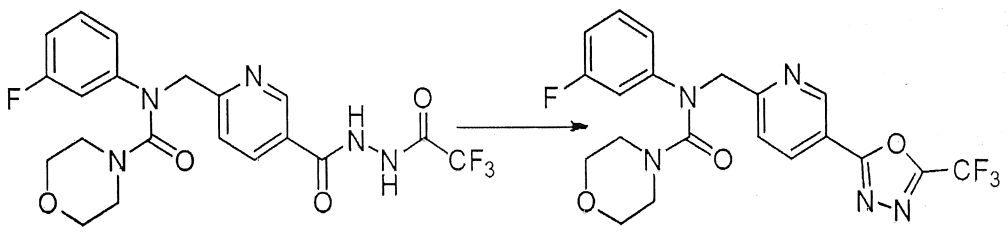
Ví dụ 303. Hợp chất 21844: N-(3-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(3-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,096 g, 0,257 mmol) và trietylamin (0,072 ml, 0,514 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,036 ml, 0,257 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm N-(3-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,083 g, 68,4%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21844

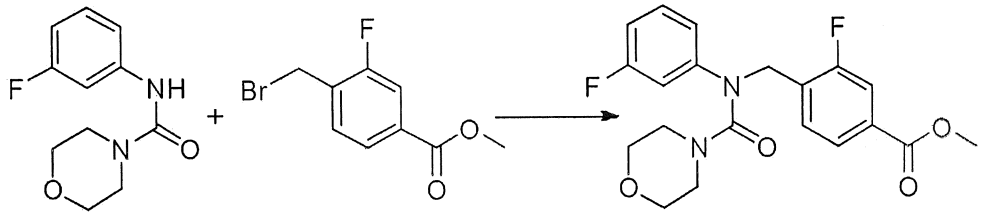


N-(3-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,083 g, 0,176 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,063 g, 0,264 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,043 g, 53,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 8,36 (dt, 1H, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,83 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,31 (t, 5H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 452,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 304. Hợp chất 21845: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit

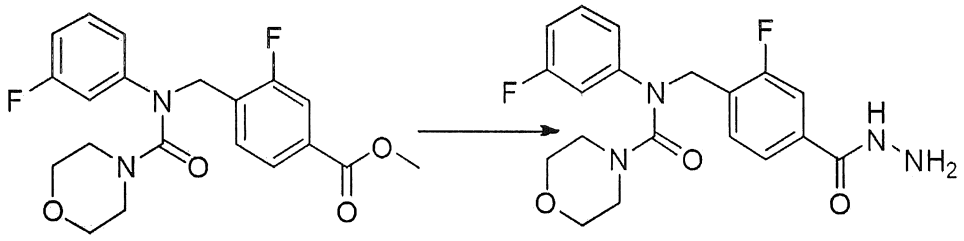
Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,892 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,892 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,220 g, 0,892 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng,

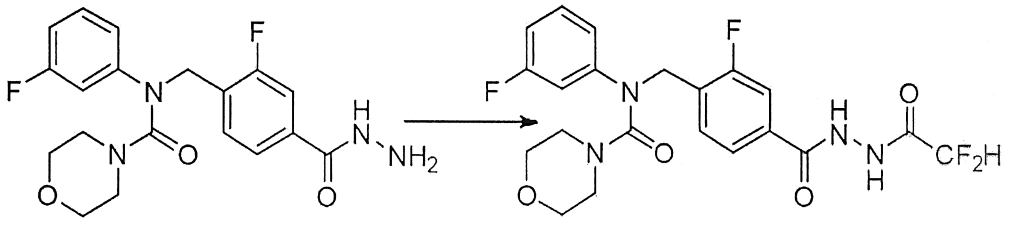
sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,328 g, 94,2%).

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



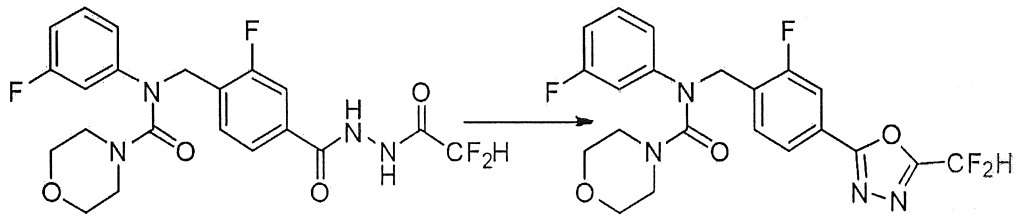
Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,328 g, 0,840 mmol) và hydrazin monohydrat (0,408 ml, 8,402 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,327 g, 99,5%).

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,164 g, 0,419 mmol) và trietylamin (0,117 ml, 0,838 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,052 ml, 0,419 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,127 g, 64,7%, bọt màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21845

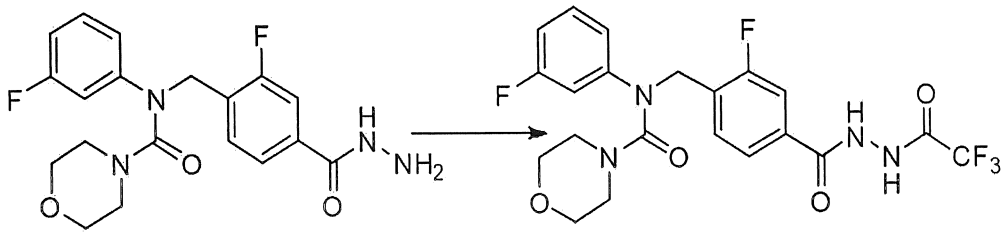


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,127 g, 0,271 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,097 g, 0,407 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,074 g, 60,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 6,95 - 6,77 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 3,53 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,29 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 451,1 (M^+ + 1).

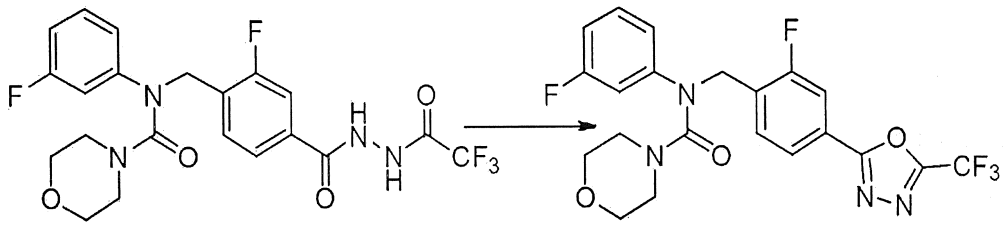
Ví dụ 305. Hợp chất 21846: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit

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



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,164 g, 0,419 mmol) và trietylamin (0,117 ml, 0,838 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,059 ml, 0,419 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô 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)morpholin-4-cacboxamit, 0,134 g, 65,8%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21846



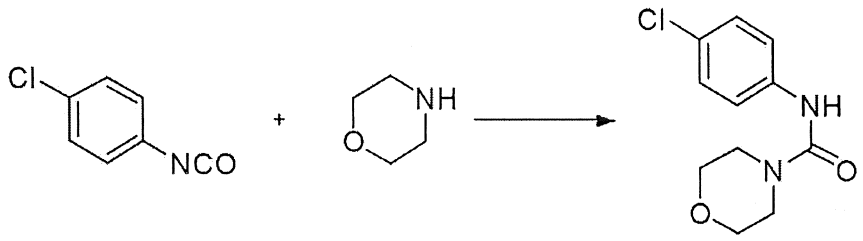
N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,134 g, 0,275 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,098 g, 0,413 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở

100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,397 g, 307,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36 - 7,25 (m, 1H), 6,88 (dt, 3H, J = 15,8, 7,5 Hz), 4,99 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,29 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 469,0 (M^+ + 1).

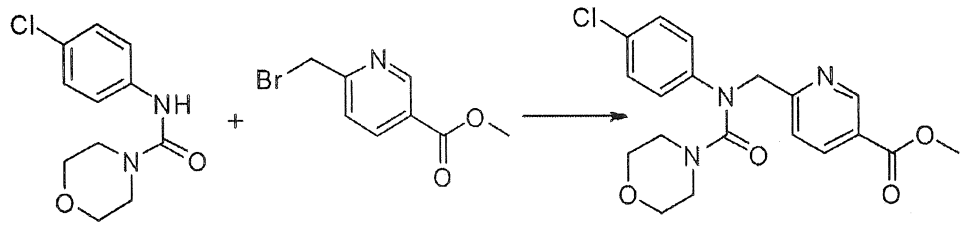
Ví dụ 306. Hợp chất 21847: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit



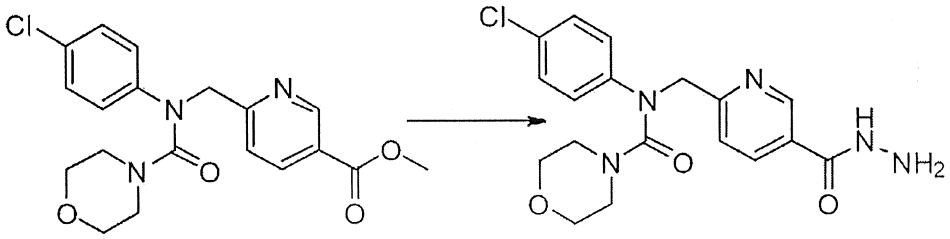
Dung dịch 1-cloro-4-isoxyanatobenzen (0,500 g, 3,256 mmol) trong dietylete (10 ml) được trộn ở 0°C với morpholin (0,282 ml, 3,256 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,715 g, 91,2%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,831 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,033 g, 0,831 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,191 g, 0,831 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,220 g, 67,9%).

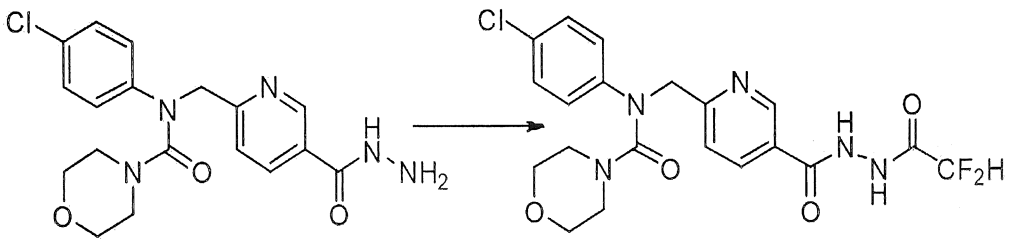
Bước 3: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,220 g, 0,564 mmol) và hydrazin monohydrat (0,274 ml, 5,643 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%)

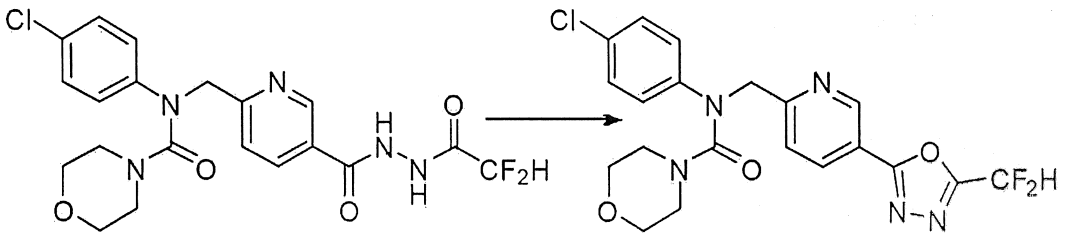
để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,215 g, 97,5%).

Bước 4: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,108 g, 0,276 mmol) và trietylamin (0,077 ml, 0,552 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,034 ml, 0,276 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,092 g, 71,3%, bọt màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21847



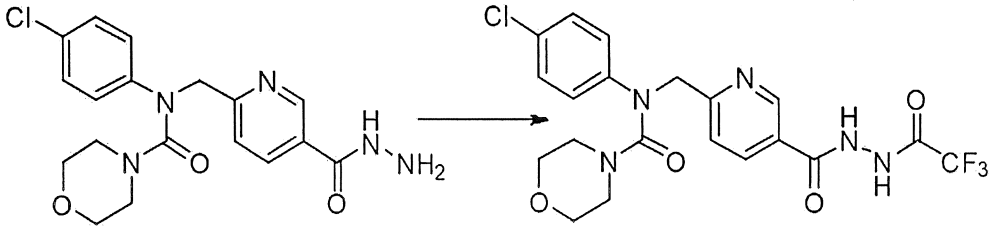
N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,092 g, 0,197 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,070 g, 0,295 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở

100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,030 g, 33,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,10 (s, 2H), 3,56 (t, 4H, J = 4,3 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,9 Hz); LRMS (ES) m/z 450,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 307. Hợp chất 21848: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

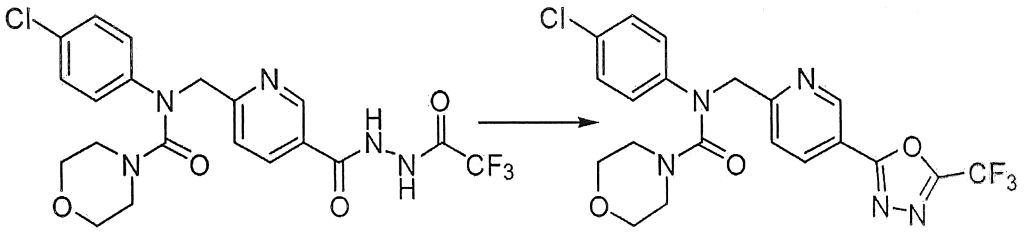
Bước 1: N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,108 g, 0,276 mmol) và trietylamin (0,077 ml, 0,552 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,039 ml, 0,276 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-

(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,101 g, 75,5%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21848

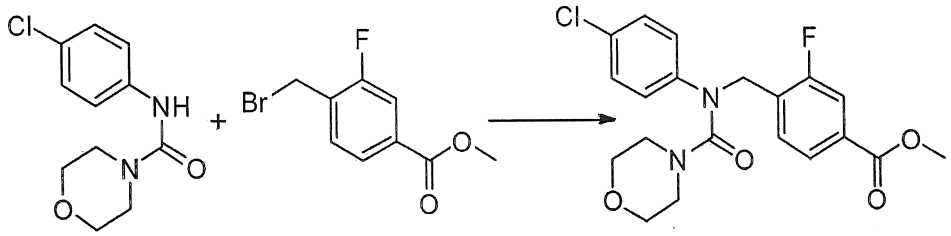


N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,101 g, 0,208 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,074 g, 0,312 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,082 g, 83,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,55 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 468,2 (M^+ + 1).

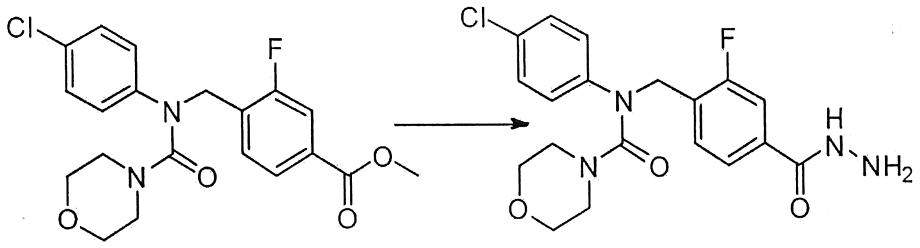
Ví dụ 308. Hợp chất 21849: N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,831 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,033 g, 0,831 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,205 g, 0,831 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,261 g, 77,2%).

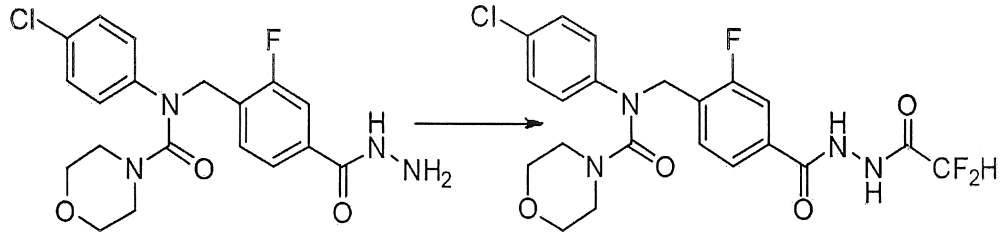
Bước 2: N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,261 g, 0,642 mmol) và hydrazin monohydrat (0,312 ml, 6,415 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%)

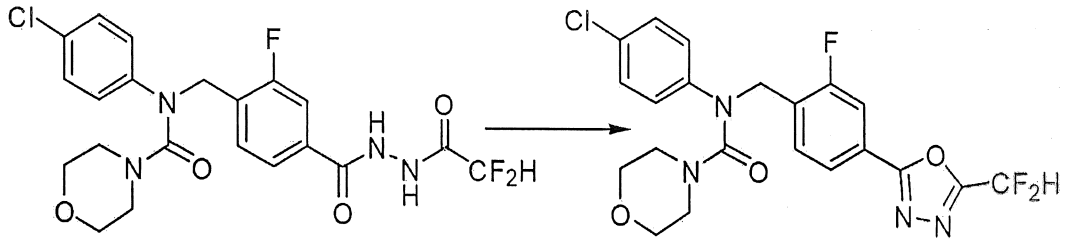
để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,258 g, 98,9%).

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



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,149 g, 0,366 mmol) và trietylamin (0,102 ml, 0,732 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,046 ml, 0,366 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,126 g, 71,2%, bọt màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21849



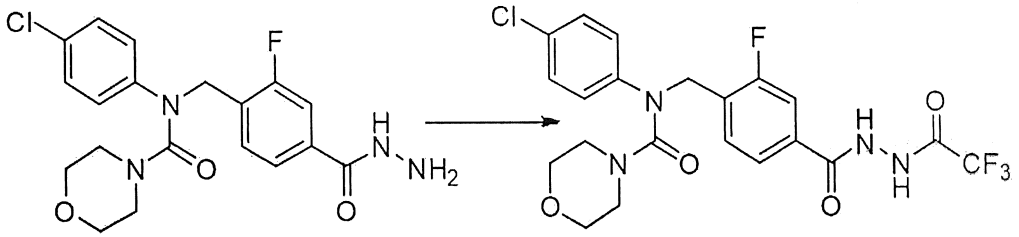
N-(4-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,126 g, 0,261 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,093 g, 0,391 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở

100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,051 g, 41,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,10 - 6,76 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,52 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 467,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 309. Hợp chất 21850: N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

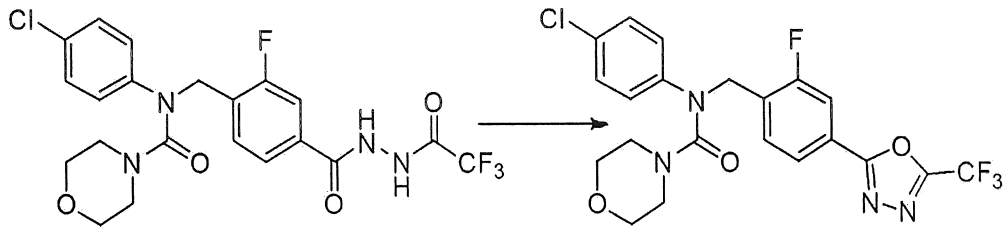
Bước 1: N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,149 g, 0,366 mmol) và trietylamin (0,102 ml, 0,732 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,052 ml, 0,366 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-

clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,117 g, 63,5%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21850

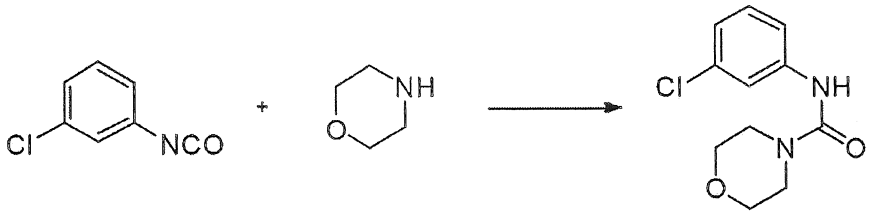


N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,117 g, 0,233 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,083 g, 0,349 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,010 g, 8,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,40 - 7,22 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,97 (s, 2H), 3,52 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,6 Hz); LRMS (ES) m/z 485,0 (M^+ + 1).

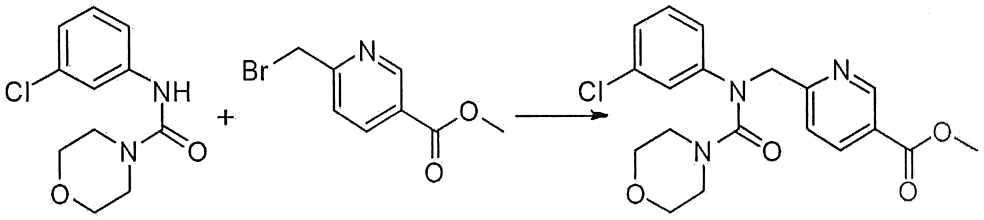
Ví dụ 310. Hợp chất 21851: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit



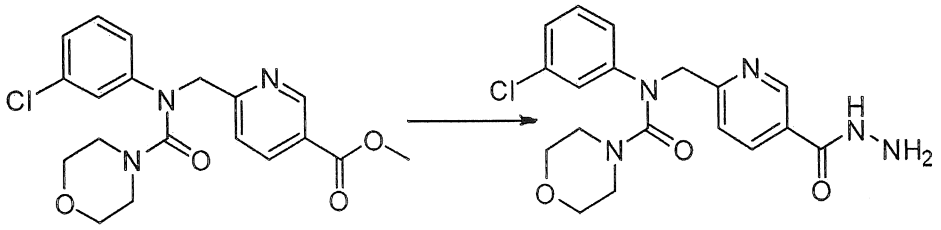
Dung dịch 1-cloro-3-isoxyanatobenzen (0,500 g, 3,256 mmol) trong dietylete (10 ml) được trộn ở 0°C với morpholin (0,282 ml, 3,256 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,650 g, 82,9%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



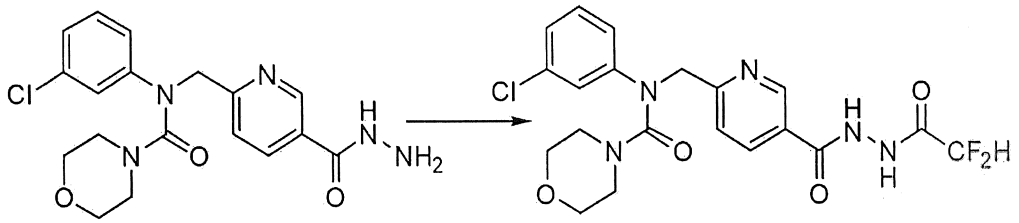
Dung dịch N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,831 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,033 g, 0,831 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,191 g, 0,831 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,192 g, 59,3%).

Bước 3: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,192 g, 0,493 mmol) và hydrazin monohydrat (0,239 ml, 4,925 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,189 g, 98,6%).

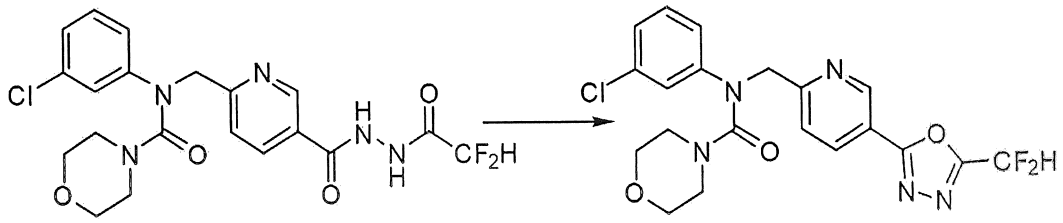
Bước 4: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,095 g, 0,242 mmol) và trietylamin (0,068 ml, 0,485 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,030 ml, 0,242 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-N-

((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,090 g, 79,2%, bọt màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21851

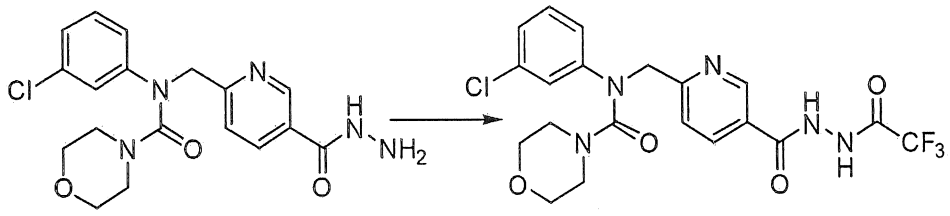


N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,090 g, 0,192 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,069 g, 0,288 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 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)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,029 g, 33,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 6,75 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 3,30 (t, 4H, J = 4,6 Hz); LRMS (ES) m/z 450,0 (M^+ + 1).

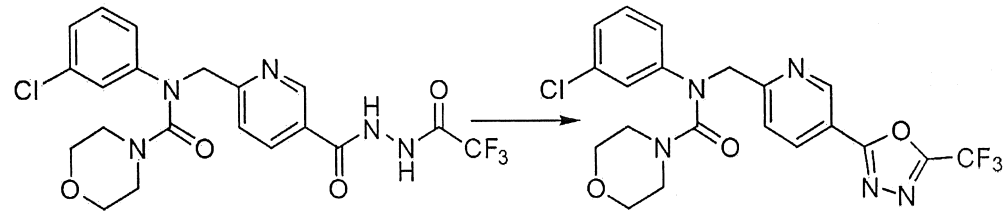
Ví dụ 311. Hợp chất 21852: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,095 g, 0,242 mmol) và trietylamin (0,068 ml, 0,485 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,034 ml, 0,242 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,079 g, 66,7%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21852



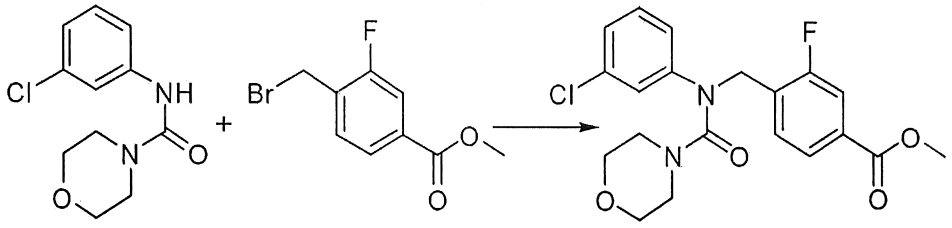
N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,079 g, 0,162 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,058 g, 0,242 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(5-

(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,019 g, 24,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,57 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,30 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 468,2 (M^+ + 1).

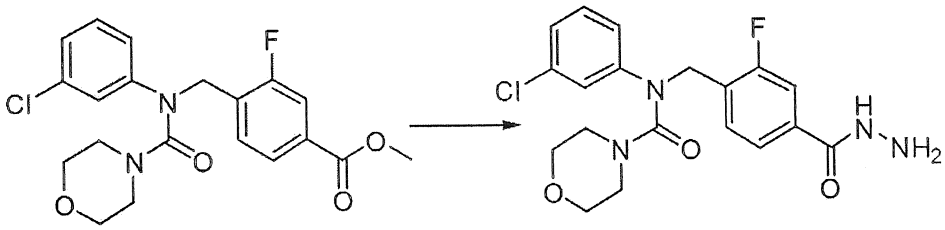
Ví dụ 312. Hợp chất 21853: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



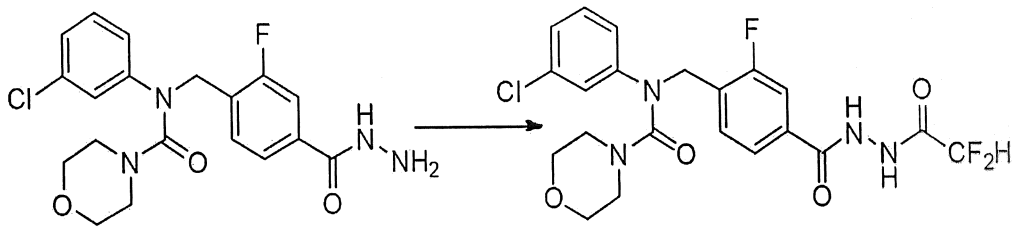
Dung dịch N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,831 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,033 g, 0,831 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,205 g, 0,831 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,278 g, 82,2%).

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



Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,278 g, 0,683 mmol) và hydrazin monohydrat (0,332 ml, 6,833 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,272 g, 97,8%).

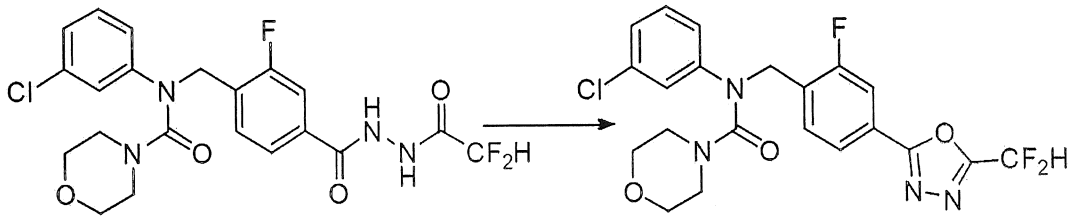
Bước 3: N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,136 g, 0,334 mmol) và trietylamin (0,093 ml, 0,669 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,042 ml, 0,334 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm

(N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,124 g, 76,5%, bọt màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21853

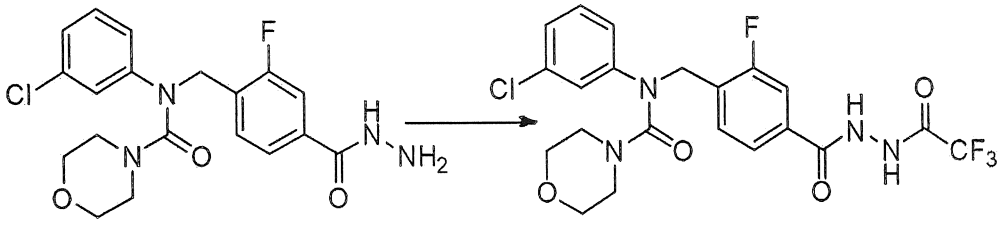


N-(3-clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,124 g, 0,256 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,091 g, 0,384 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,022 g, 18,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,08 - 6,76 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,53 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 467,3 (M^+ + 1).

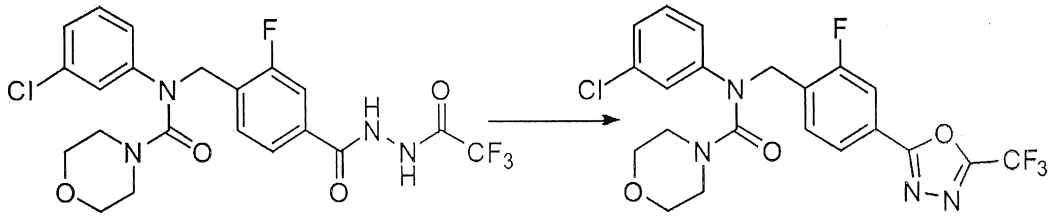
Ví dụ 313. Hợp chất 21854: N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

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



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,136 g, 0,334 mmol) và trietylamin (0,093 ml, 0,669 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,047 ml, 0,334 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô 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)morpholin-4-cacboxamit, 0,131 g, 77,9%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21854



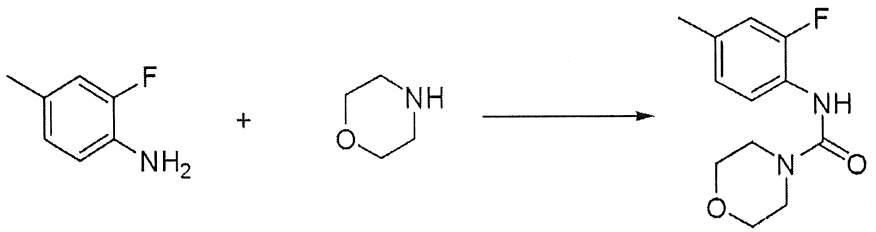
N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,131 g, 0,261 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,093 g, 0,391 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,027 g, 21,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,98 (s, 2H), 3,53 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 485,2 (M^+ + 1).

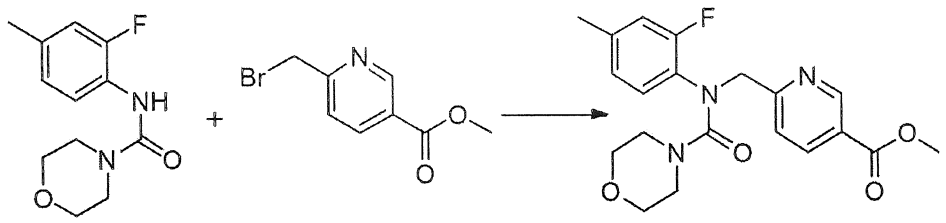
Ví dụ 314. Hợp chất 21855: N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit



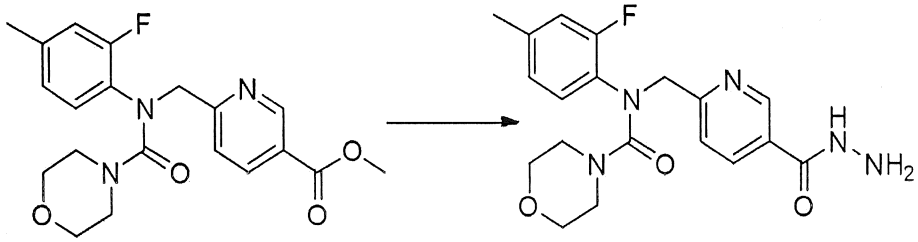
Dung dịch 2-flo-4-metylanilin (0,500 g, 3,995 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,175 ml, 23,971 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,593 g, 1,998 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 0,1 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,346 ml, 3,995 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được pha loãng với dietylete (20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,349 g, 36,7%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,125 g, 0,525 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,021 g, 0,525 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,121 g, 0,525 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,105 g, 51,7%).

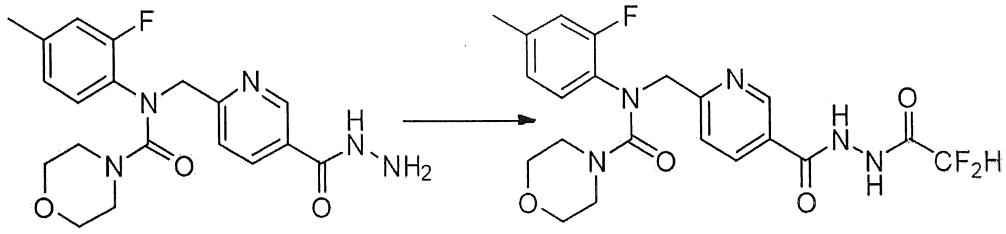
Bước 3: N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 6-((N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,105 g, 0,271 mmol) và hydrazin monohydrat (0,132 ml, 2,710 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột

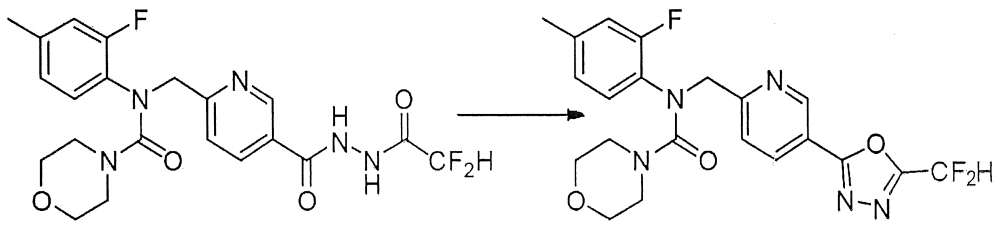
4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,087 g, 82,5%).

Bước 4: N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-metylphenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,087 g, 0,225 mmol) và trietylamin (0,063 ml, 0,449 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,225 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,075 g, 71,8%, bọt màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21855



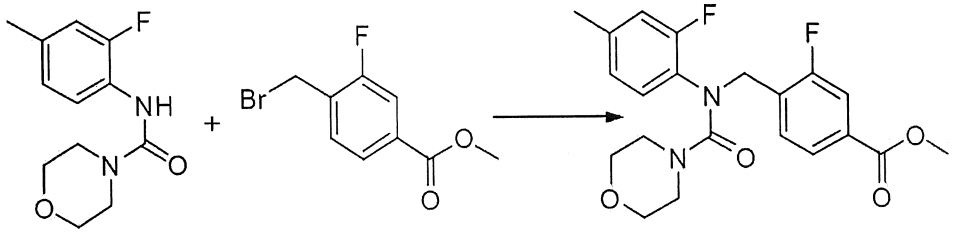
N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,075 g, 0,161 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,058 g, 0,242 mmol)

được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,024 g, 32,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,16 - 7,05 (m, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 3,51 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,3 Hz), 2,33 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 448,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 315. Hợp chất 21856: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit

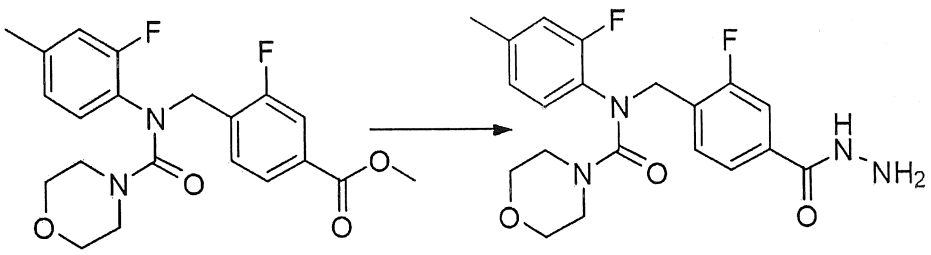
Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,125 g, 0,525 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,021 g, 0,525 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,130 g, 0,525 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu

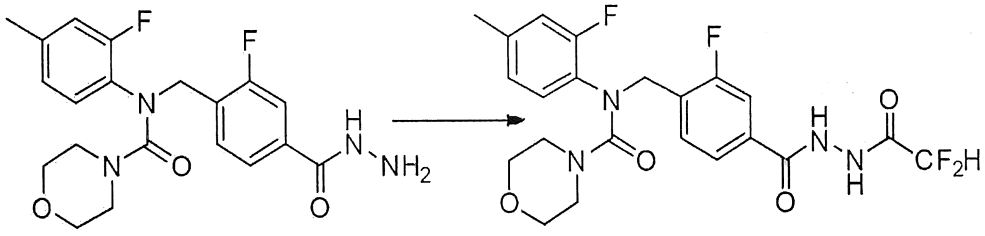
cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,123 g, 58,0%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit



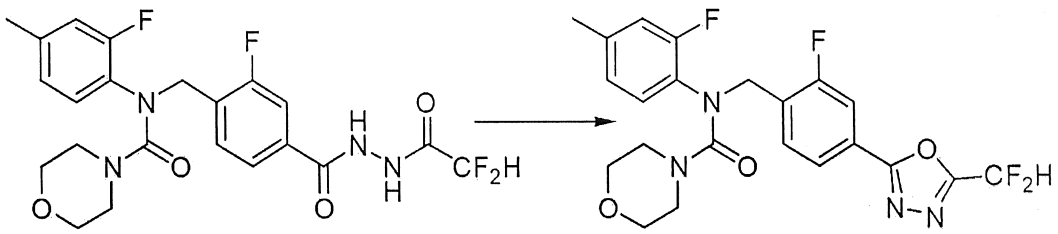
Metyl 3-flo-4-((N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,123 g, 0,304 mmol) và hydrazin monohydrat (0,148 ml, 3,041 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,117 g, 95,0%).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,117 g, 0,289 mmol) và trietylamin (0,081 ml, 0,579 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,036 ml, 0,289 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,092 g, 65,9%, bọt màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21856

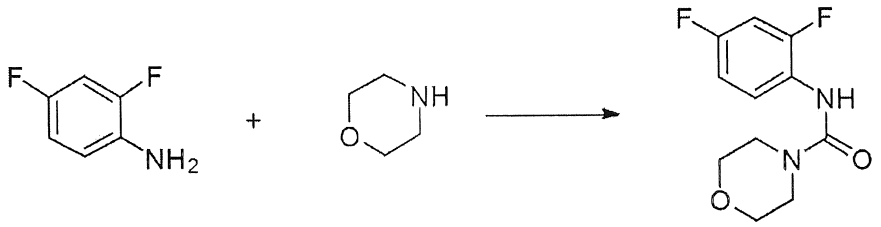


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,092 g, 0,191 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,068 g, 0,286 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2-flo-4-metylphenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,027 g, 30,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 - 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,14 - 6,70 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 3,47 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,23 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 2,34 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 465,0 (M^+ + 1).

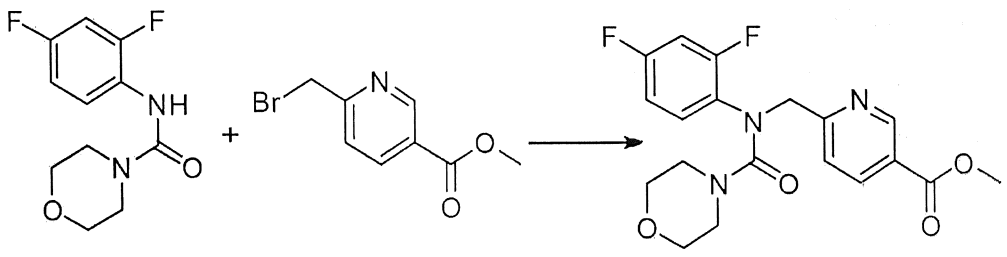
Ví dụ 316. Hợp chất 21857: N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit



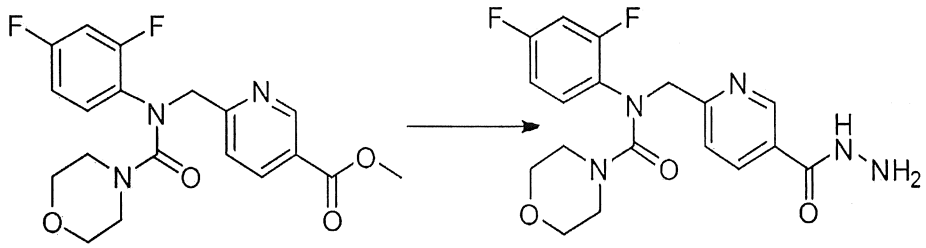
Dung dịch 2,4-difloanilin (0,500 g, 3,873 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (4,047 ml, 23,236 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C được bổ sung triphosgen (0,575 g, 1,936 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 0,05 phút, được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,335 ml, 3,873 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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. Cặn được pha loãng với dietylete (20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,575 g, 61,3%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



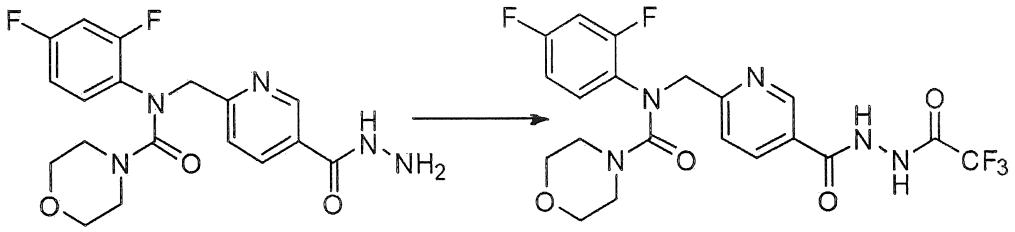
Dung dịch N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,150 g, 0,619 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,025 g, 0,619 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, được xử lý ở nhiệt độ phòng với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,142 g, 0,619 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng (0,145 g, 59,8%).

Bước 3: N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



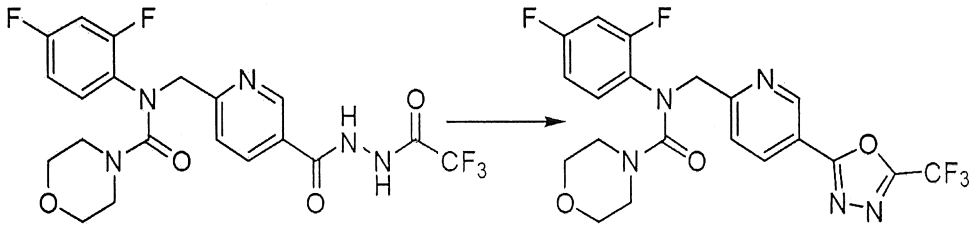
Metyl 6-((N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,145 g, 0,370 mmol) và hydrazin monohydrat (0,180 ml, 3,705 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,143 g, 98,3%).

Bước 4: N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,072 g, 0,183 mmol) và trietylamin (0,051 ml, 0,365 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,026 ml, 0,183 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,062 g, 69,6%, bọt màu trắng).

Bước 5: Hợp chất 21857



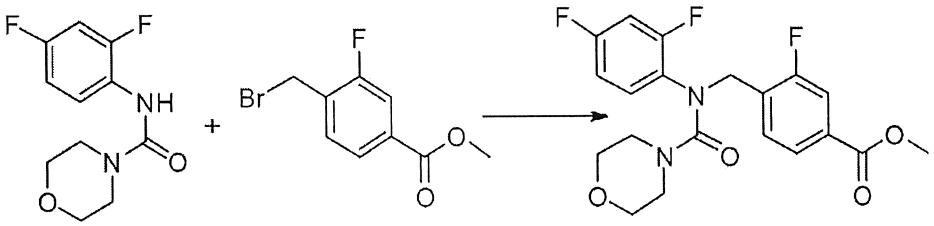
N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit (0,062 g, 0,127 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,045 g, 0,191 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột

4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2,4-diflophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,018 g, 29,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,51 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,24 (t, 4H, J = 5,0 Hz); LRMS (ES) m/z 470,0 (M^+ + 1).

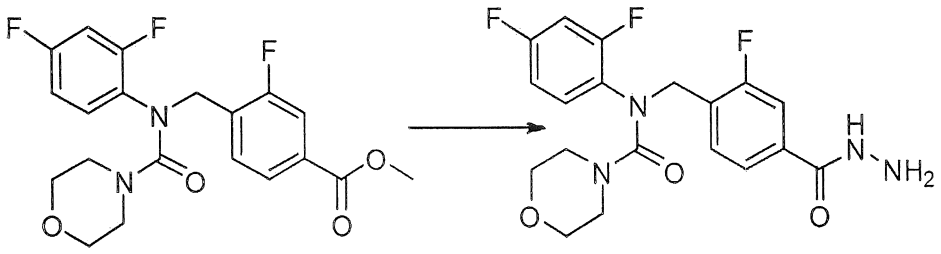
Ví dụ 317. Hợp chất 21858: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



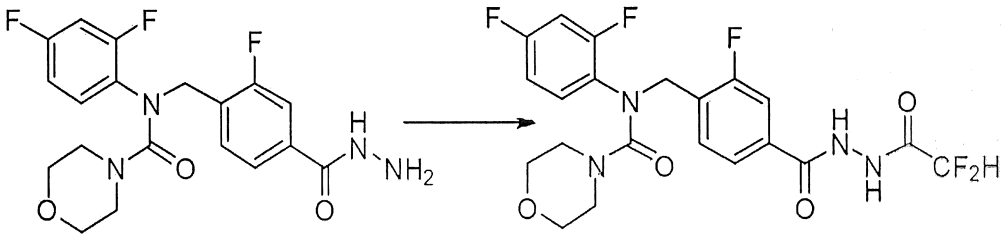
Dung dịch N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,150 g, 0,619 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60,00%, 0,025 g, 0,619 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng được bổ sung metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,153 g, 0,619 mmol), và được khuấy bổ sung trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu màu vàng (0,191 g, 75,5%).

Bước 2: N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 4-((N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,191 g, 0,468 mmol) và hydrazin monohydrat (0,227 ml, 4,677 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng (0,186 g, 97,4%).

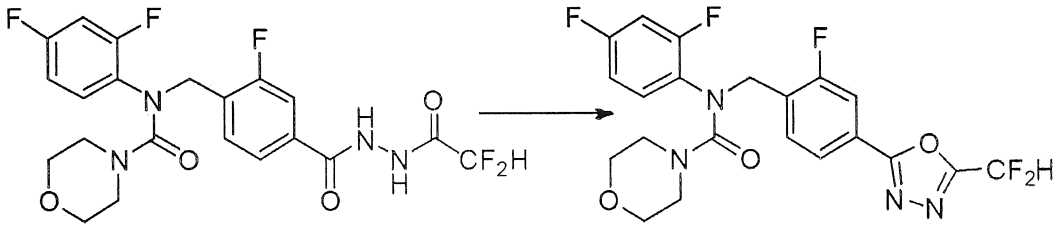
Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,093 g, 0,228 mmol) và trietylamin (0,063 ml, 0,455 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,228 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc

trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,085 g, 76,7%, bọt màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21858

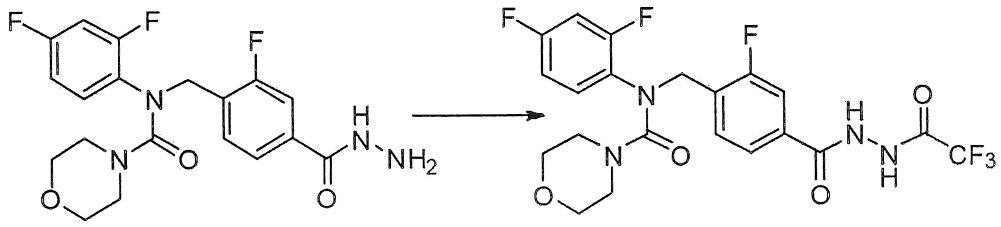


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit (0,085 g, 0,175 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,062 g, 0,262 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(2,4-diflophenyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,050 g, 61,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 6,95 - 6,77 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 3,48 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,22 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 469,0 (M^+ + 1).

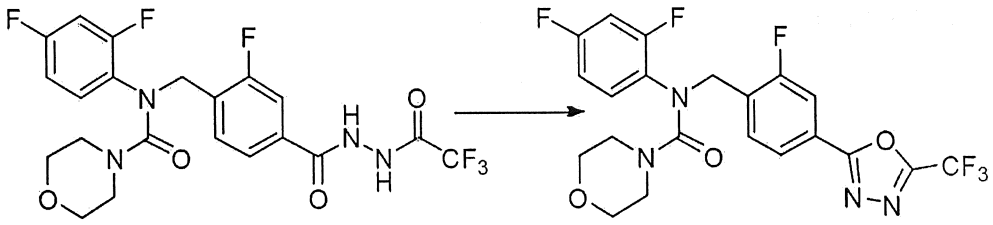
Ví dụ 318. Hợp chất 21859: N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,093 g, 0,228 mmol) và trietylamin (0,063 ml, 0,455 mmol) trong diclorometan (2 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,032 ml, 0,228 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit, 0,088 g, 76,6%, bọt màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 21859



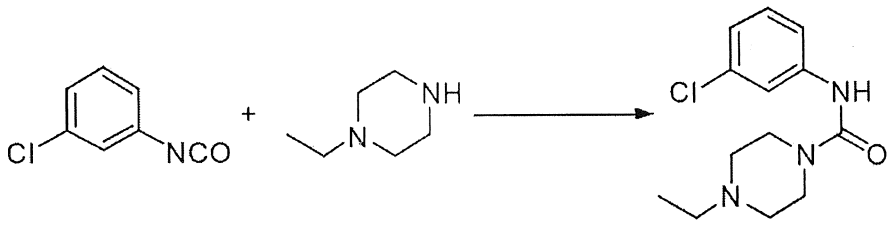
N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,088 g, 0,174 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,062 g, 0,262 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2,4-diflophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu vàng (0,022 g, 26,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,80 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,09 (td, 1H, J = 8,6, 5,6 Hz), 6,95 - 6,82 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,49 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,22 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 487,0 (M^+ + 1).

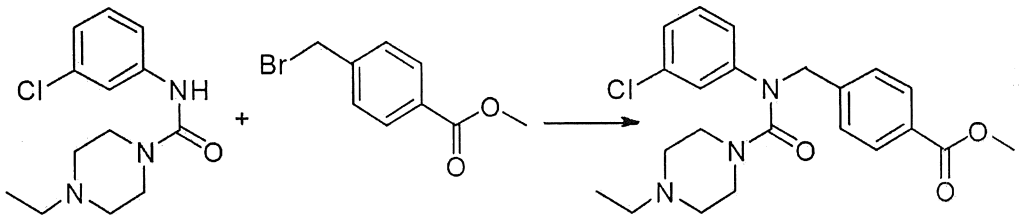
Ví dụ 319. Hợp chất 21860: N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-Clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-cloro-3-isoxyanatobenzen (0,488 ml, 4,000 mmol) và 1-etylpiperazin (0,457 g, 4,000 mmol) trong dietylete (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 1,070 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

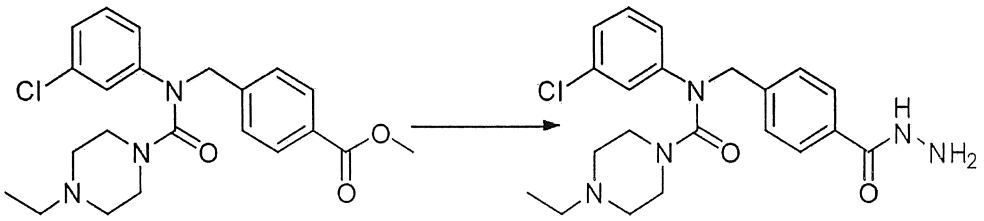
Bước 2: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,356 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml)

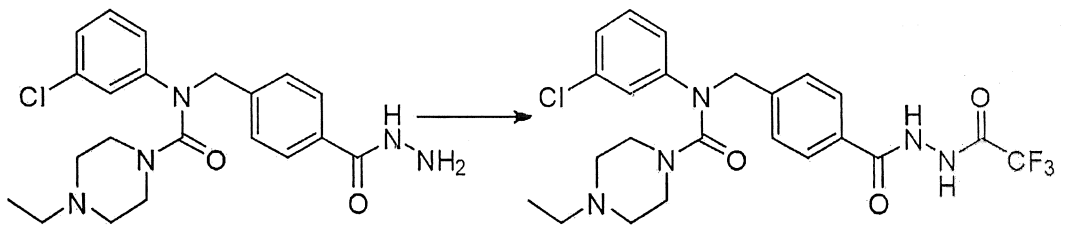
được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,335 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,552 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 3: N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



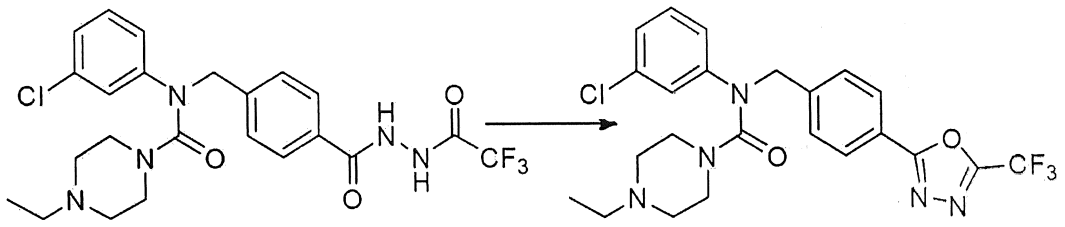
Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,552 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,544 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,451 g, 81,8%).

Bước 4: N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,226 g, 0,543 mmol), trietylamin (0,083 ml, 0,597 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,077 ml, 0,543 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,270 g, 97,2%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21860

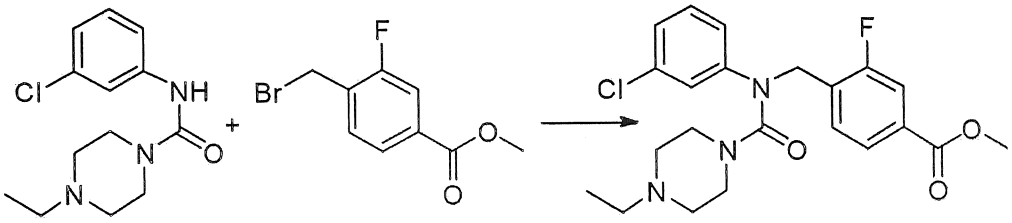


N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,270 g, 0,527 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,189 g, 0,791 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,049 g, 18,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,95 (ddd, 1H, J = 8,2, 2,2, 0,9 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,69 (s, 6H), 1,36 - 1,20 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 494,3 (M^+ + 1).

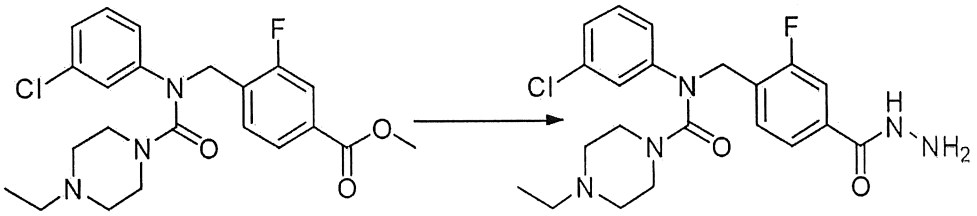
Ví dụ 320. Hợp chất 21861: N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,356 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,361 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,570 g, 98,8%, dầu màu vàng nhạt).

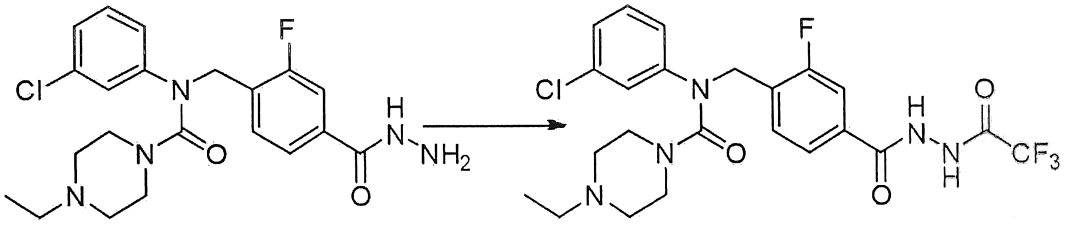
Bước 2: N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,570 g, 1,314 mmol) và hydrazin monohydrat (1,277 ml, 26,273 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để

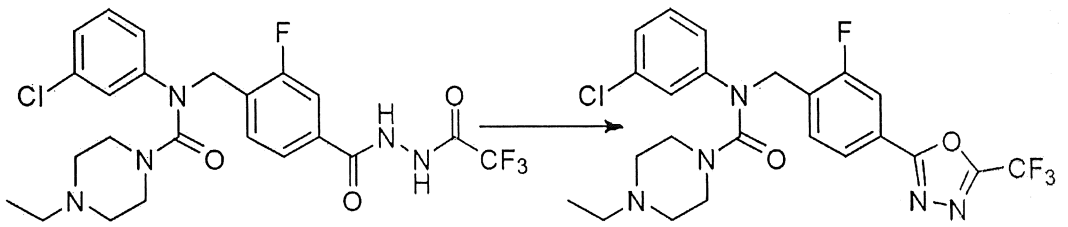
thu được N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,404 g, 70,9%).

Bước 3: N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,202 g, 0,466 mmol), trietylamin (0,071 ml, 0,512 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,066 ml, 0,466 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,240 g, 97,3%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21861



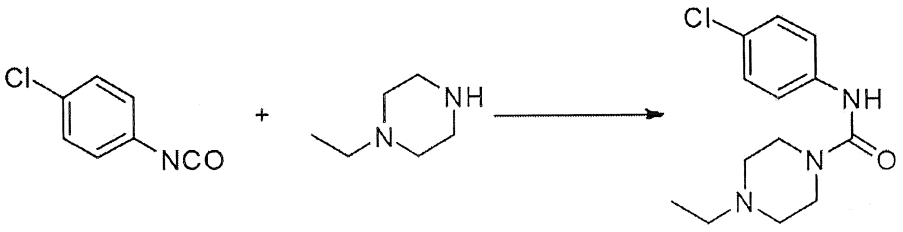
N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,240 g, 0,453 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,162 g, 0,679 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở

70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,076 g, 33,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,2, 1,0 Hz), 4,97 (s, 2H), 3,53 (s, 4H), 2,91 - 2,33 (m, 6H), 1,35 - 1,16 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 512,3 (M^+ + 1).

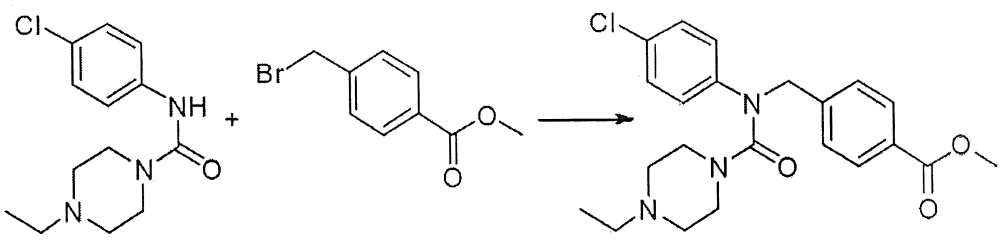
Ví dụ 321. Hợp chất 21862: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-Clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



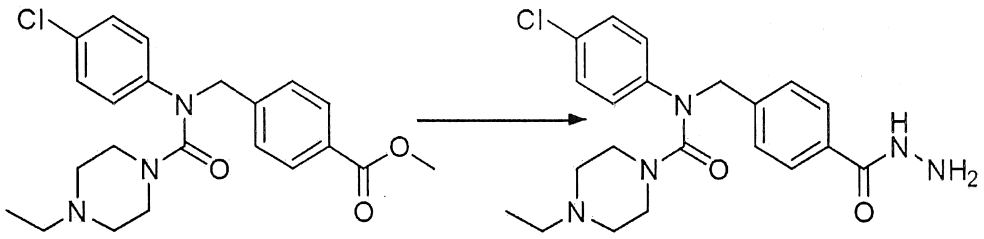
Dung dịch 1-cloro-4-isoxyanatobenzen (0,614 g, 4,000 mmol) và 1-etylpiperazin (0,457 g, 4,000 mmol) trong dietylete (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 1,070 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



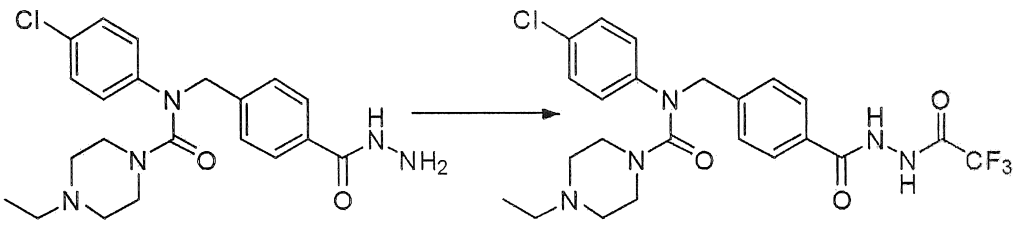
Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,356 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,335 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,552 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 3: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



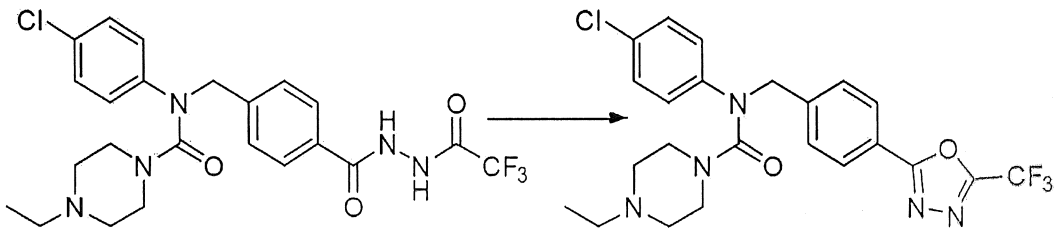
Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,552 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,544 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,448 g, 81,1%).

Bước 4: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,224 g, 0,538 mmol), trietylamin (0,082 ml, 0,592 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,076 ml, 0,538 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,270 g, 98,0%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21862

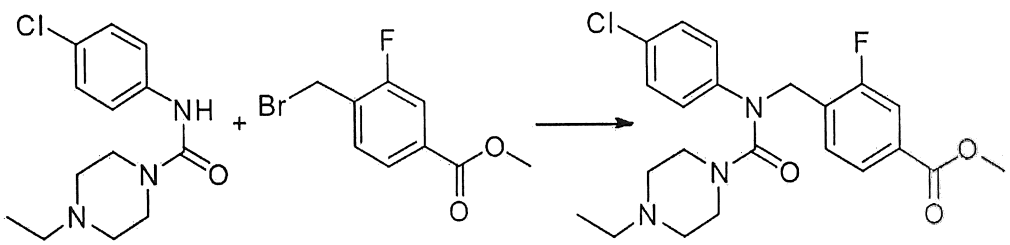


N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,270 g, 0,527 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,189 g, 0,791 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,029 g, 11,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,65 (d, 6H, J = 46,2 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 494,1 (M^+ + 1).

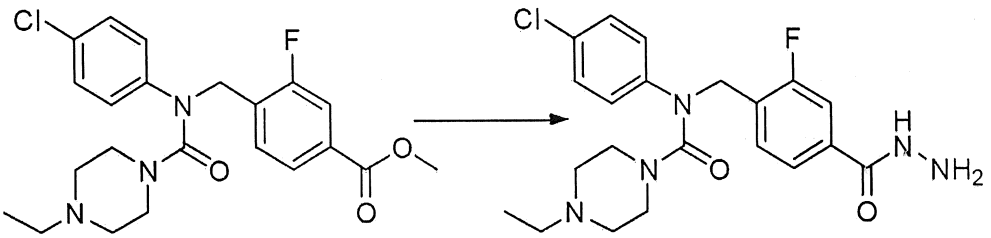
Ví dụ 322. Hợp chất 21863: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



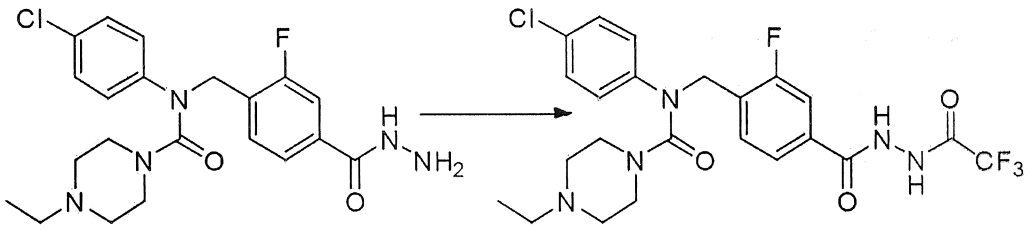
Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,356 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,361 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,570 g, 98,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



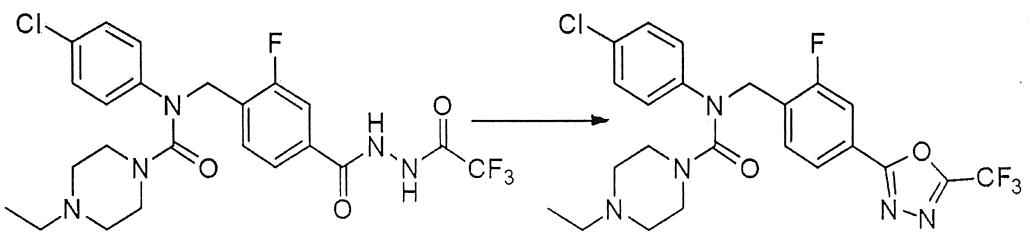
Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,570 g, 1,314 mmol) và hydrazin monohydrat (1,277 ml, 26,273 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,414 g, 72,7%).

Bước 3: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,207 g, 0,477 mmol), trietylamin (0,073 ml, 0,525 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,067 ml, 0,477 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,250 g, 98,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21863

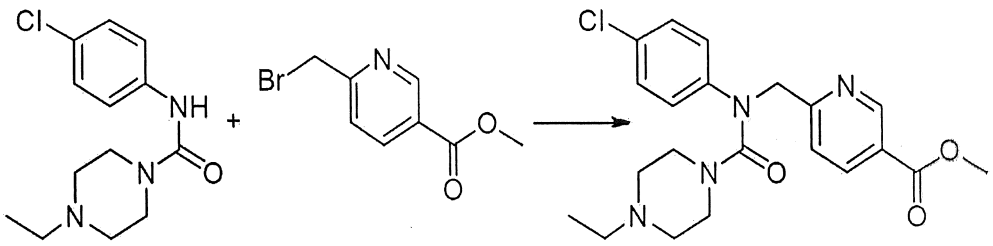


N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,250 g, 0,472 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,169 g, 0,708 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,032 g, 13,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 9,9, 1,7 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,45 (s, 4H), 2,72 - 2,34 (m, 6H), 1,19 (brs, 3H); LRMS (ES) m/z 512,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 323. Hợp chất 21864: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit

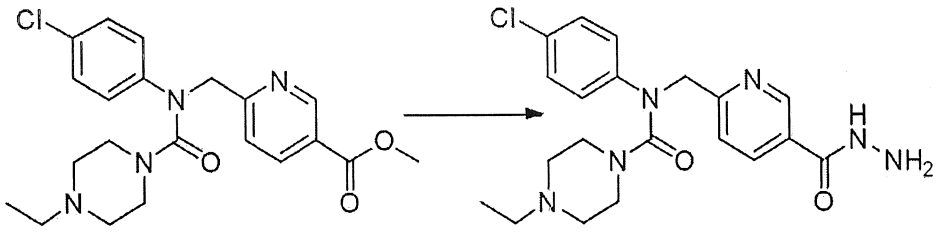
Bước 1: Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,356 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,336 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân

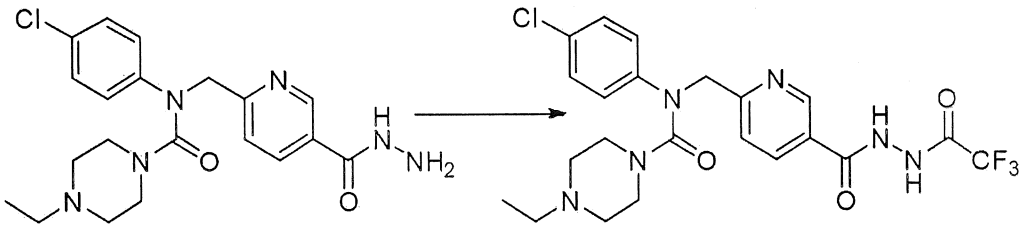
không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,550 g, 99,2%, dầu màu nâu).

Bước 2: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,550 g, 1,319 mmol) và hydrazin monohydrat (1,282 ml, 26,385 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,307 g, 55,8%).

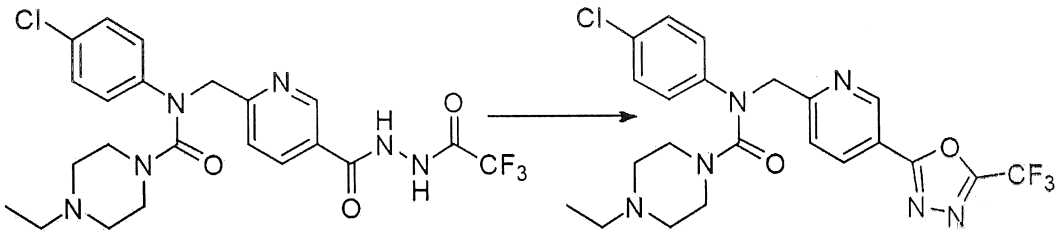
Bước 3: N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,153 g, 0,367 mmol), trietylamin (0,056 ml, 0,404 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,052 ml, 0,367 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha

được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,180 g, 95,6%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21864

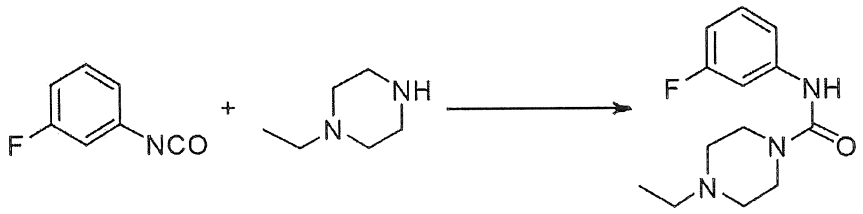


N-(4-Clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,180 g, 0,351 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,125 g, 0,526 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,060 g, 34,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,68 (brs, 6H), 1,26 - 1,20 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 495,0 (M^+ + 1).

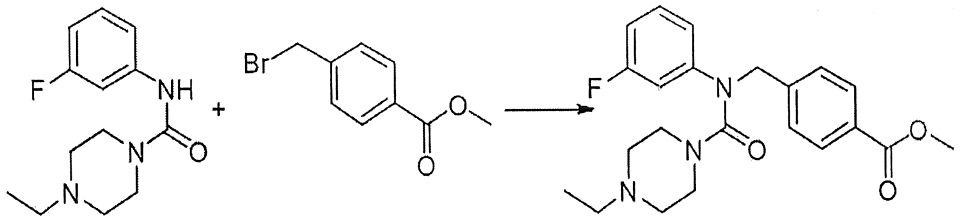
Ví dụ 324. Hợp chất 21865: 4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



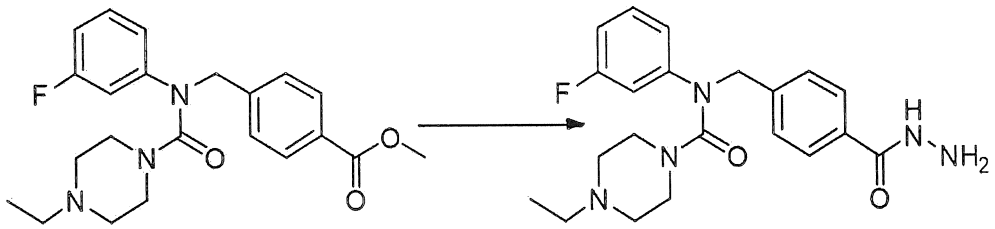
Dung dịch 1-flo-3-isoxyanatobenzen (0,453 ml, 4,000 mmol) và 1-etylpiperazin (0,457 g, 4,000 mmol) trong dietylete (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 1,000 g, 99,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Metyl 4-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



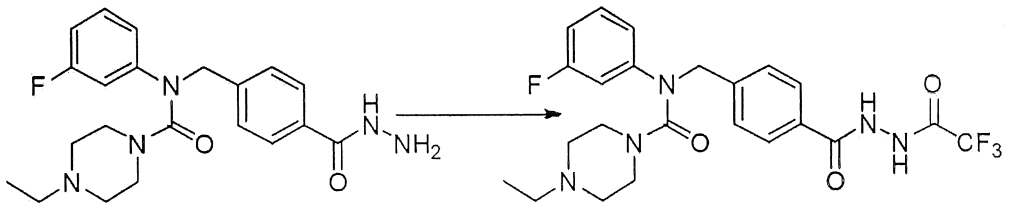
Dung dịch 4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,334 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,335 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,530 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 3: 4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



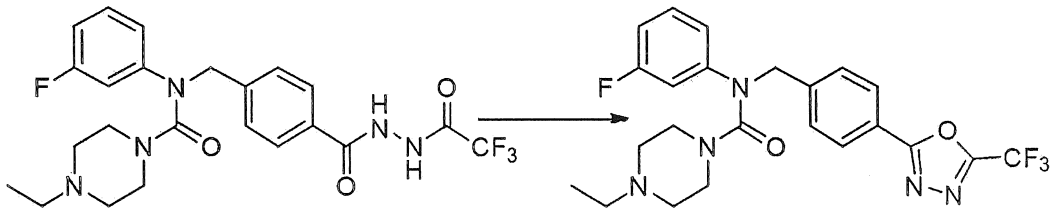
Metyl 4-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,530 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,535 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,347 g, 65,4%).

Bước 4: 4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,173 g, 0,433 mmol), trietylamin (0,066 ml, 0,476 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,061 ml, 0,433 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,210 g, 97,9%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21865

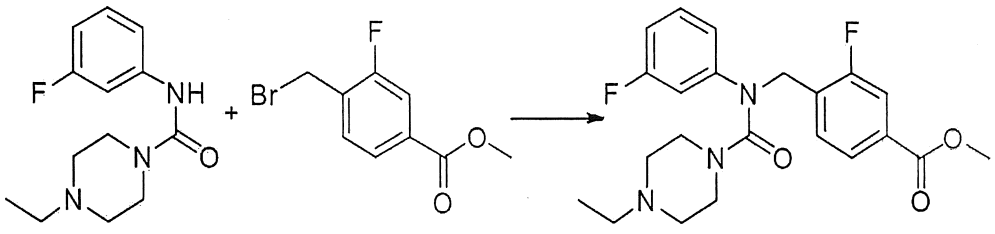


4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,210 g, 0,424 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,151 g, 0,636 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,079 g, 39,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 6,79 (dt, 1H, J = 10,1, 2,3 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,47 (s, 4H), 2,52 (brs, 6H), 1,23 - 1,14 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 478,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 325. Hợp chất 21866: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

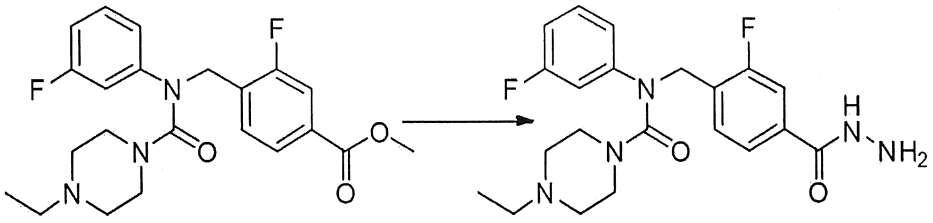
Bước 1: Metyl 4-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch 4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,334 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml)

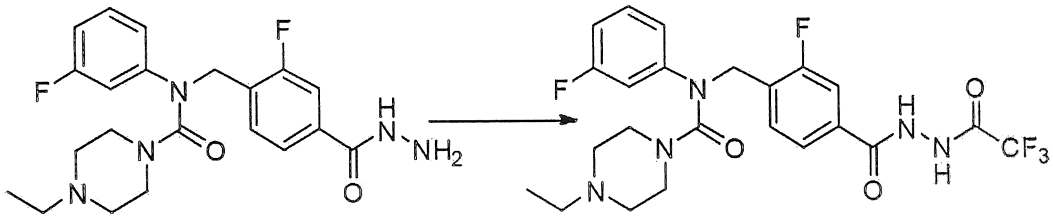
được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,361 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,550 g, 99,1%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



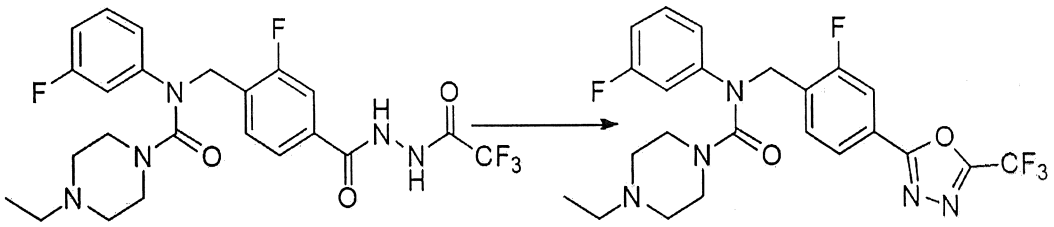
Metyl 4-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,530 g, 1,270 mmol) và hydrazin monohydrat (0,068 ml, 1,397 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,356 g, 67,2%).

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



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,178 g, 0,426 mmol), trietylamin (0,065 ml, 0,469 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,060 ml, 0,426 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,210 g, 95,9%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21866

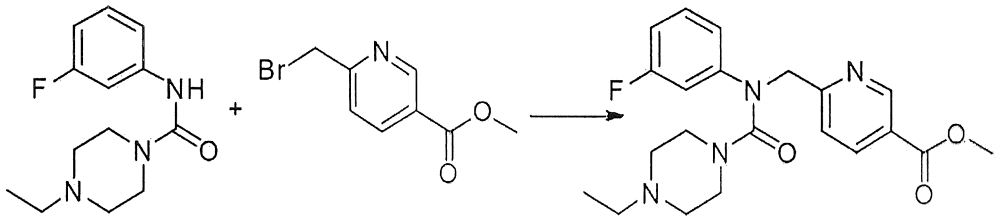


4-Etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,210 g, 0,409 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,146 g, 0,613 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,044 g, 21,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 6,89 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,1, 1,0 Hz), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,42 (s, 4H), 2,65 - 2,29 (m, 6H), 1,14 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 496,1 (M^+ + 1).

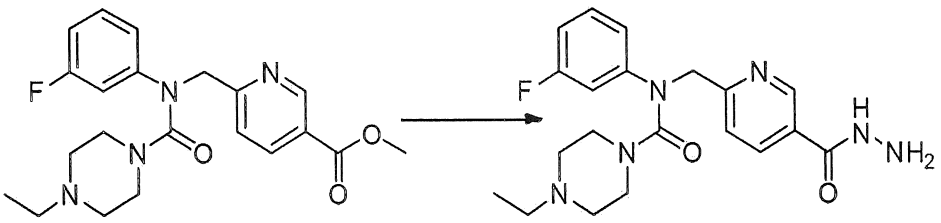
Ví dụ 326. Hợp chất 21867: 4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



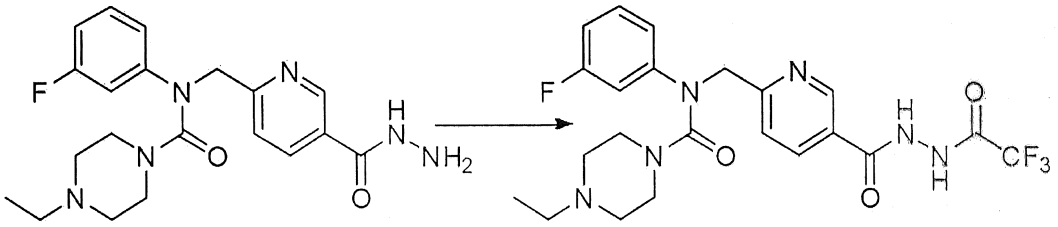
Dung dịch 4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,334 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,530 g, 99,5%, dầu màu nâu).

Bước 2: 4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



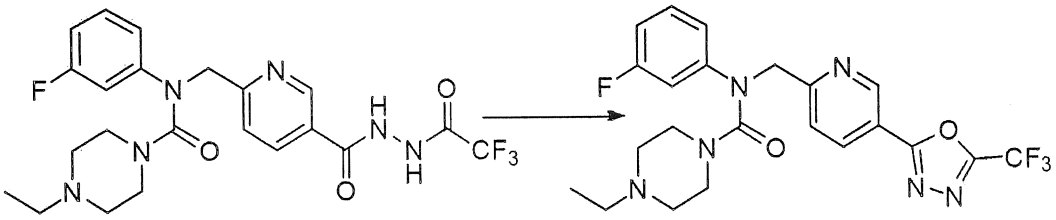
Metyl 6-((4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,530 g, 1,324 mmol) và hydrazin monohydrat (1,287 ml, 26,470 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,310 g, 58,5%).

Bước 3: 4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,155 g, 0,387 mmol), trietylamin (0,059 ml, 0,426 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,055 ml, 0,387 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,190 g, 98,9%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21867

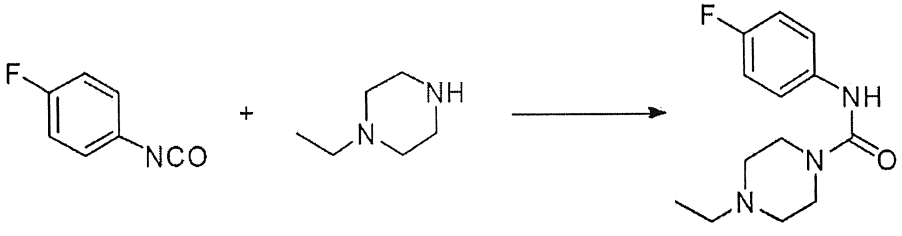


4-Etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,190 g, 0,383 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,137 g, 0,574 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,067 g, 36,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1H, J = 2,3, 0,9 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,94 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,1, 0,9 Hz), 6,90 (dt, 1H, J = 10,3, 2,3 Hz), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,55 (s, 6H), 1,23 - 1,11 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 479,1 (M^+ + 1).

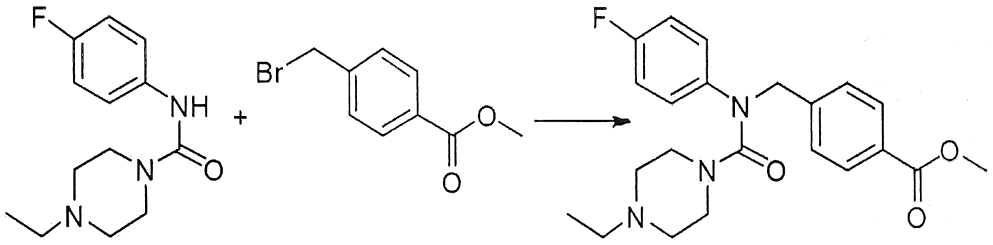
Ví dụ 327. Hợp chất 21868: 4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



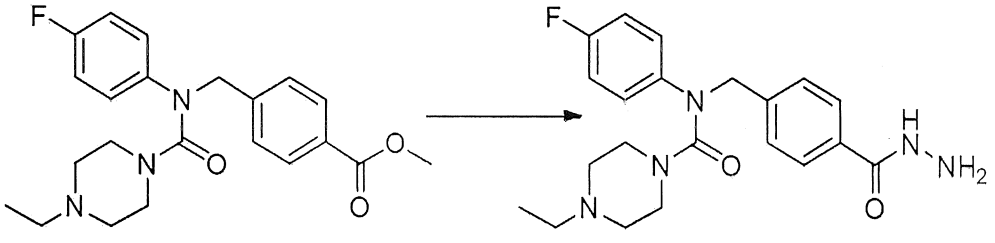
Dung dịch 1-flo-4-isoxyanatobenzen (0,450 ml, 4,000 mmol) và 1-etylpiperazin (0,457 g, 4,000 mmol) trong dietylete (8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 1,000 g, 99,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Metyl 4-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



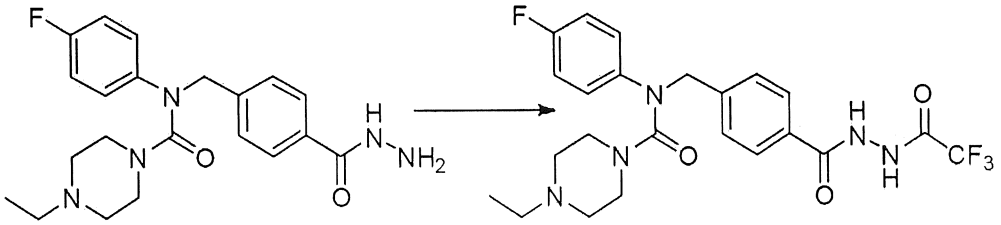
Dung dịch 4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,334 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,335 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,530 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 3: 4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



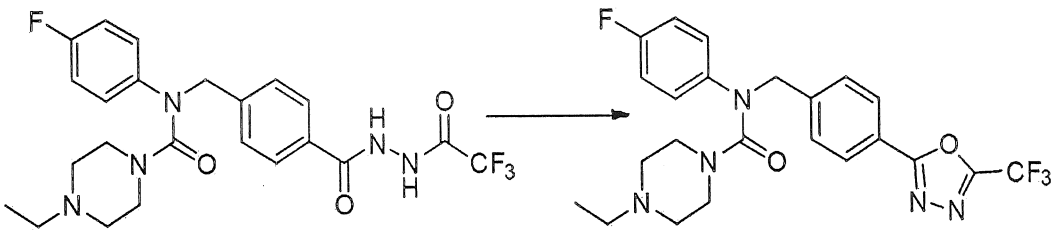
Metyl 4-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,530 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,535 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,375 g, 70,7%).

Bước 4: 4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,187 g, 0,468 mmol), trietylamin (0,072 ml, 0,515 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,066 ml, 0,468 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,230 g, 99,2%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21868

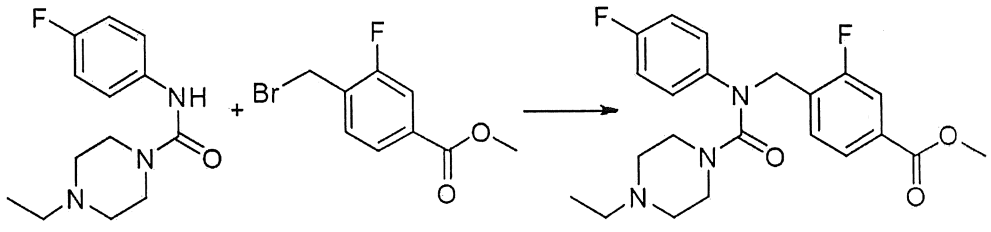


4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,230 g, 0,464 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,166 g, 0,696 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ, và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,050 g, 22,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 8,01 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,49 (s, 4H), 2,66 (brs, 6H), 1,23 (brs, 3H).

Ví dụ 328. Hợp chất 21869: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

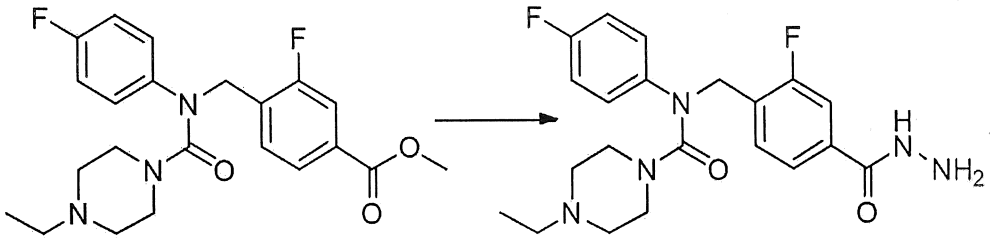
Bước 1: Metyl 4-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch 4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,334 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-

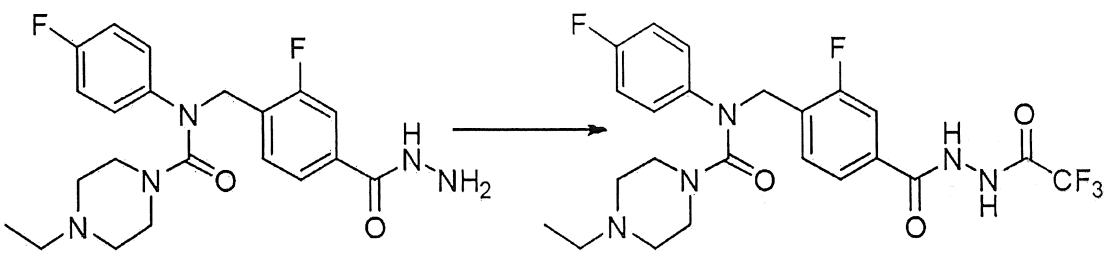
(bromometyl)-3-flobenzoat (0,361 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,550 g, 99,1%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



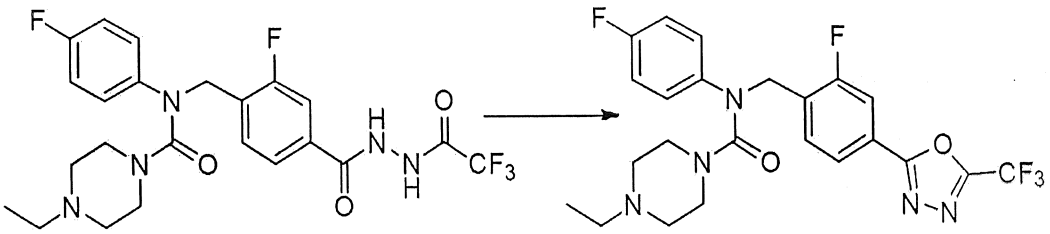
Metyl 4-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,550 g, 1,317 mmol) và hydrazin monohydrat (1,281 ml, 26,350 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,423 g, 76,8%).

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



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,211 g, 0,505 mmol), trietylamin (0,077 ml, 0,556 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,071 ml, 0,505 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,250 g, 96,3%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21869

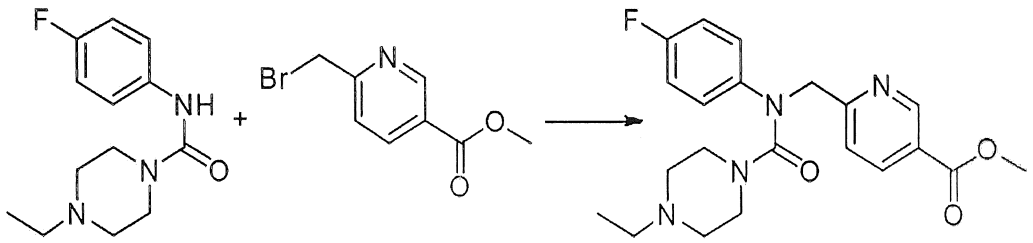


4-Etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,250 g, 0,487 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,174 g, 0,730 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,063 g, 26,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,64 - 2,23 (m, 6H), 1,13 (t, 3H, J = 7,2 Hz),

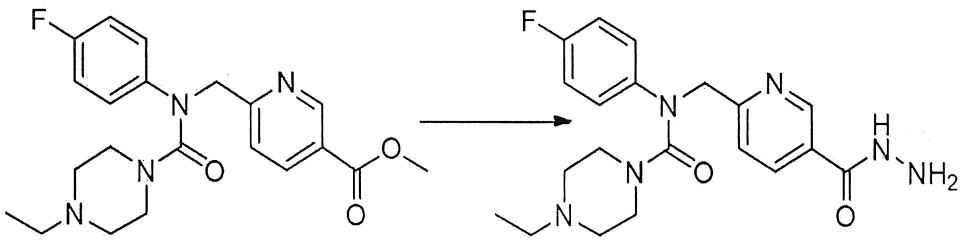
Ví dụ 329. Hợp chất 21870: 4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch 4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,334 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,530 g, 99,5%, dầu màu nâu).

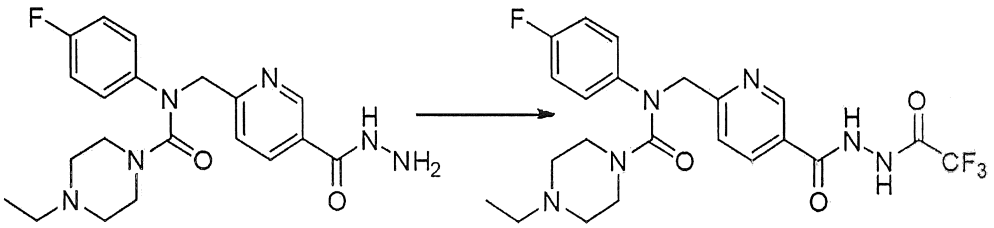
Bước 2: 4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,530 g, 1,324 mmol) và hydrazin monohydrat (1,287 ml, 26,470 mmol) được trộn

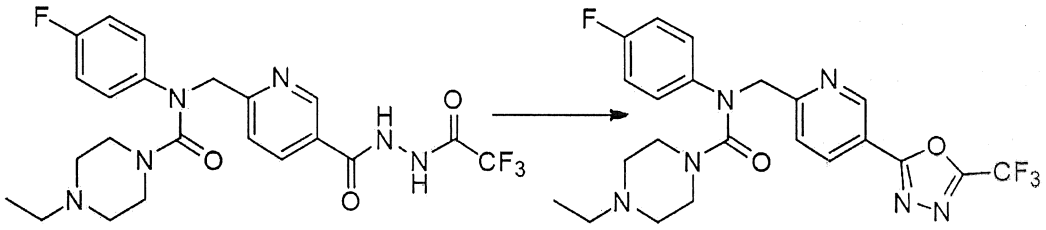
ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,353 g, 66,5%).

Bước 3: 4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,176 g, 0,439 mmol), trietylamin (0,067 ml, 0,483 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,062 ml, 0,439 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,210 g, 96,2%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21870

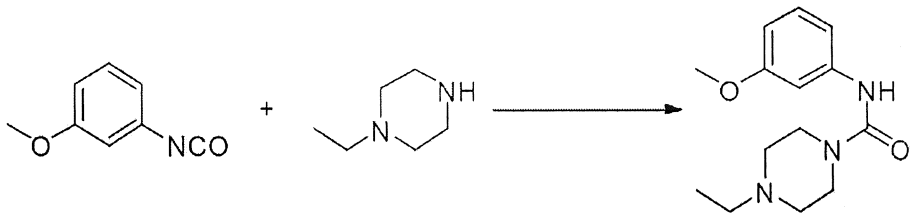


4-Etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,210 g, 0,423 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,151 g, 0,634 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,050 g, 24,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,37 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,97 - 2,43 (m, 6H), 1,42 - 1,20 (m, 3H).

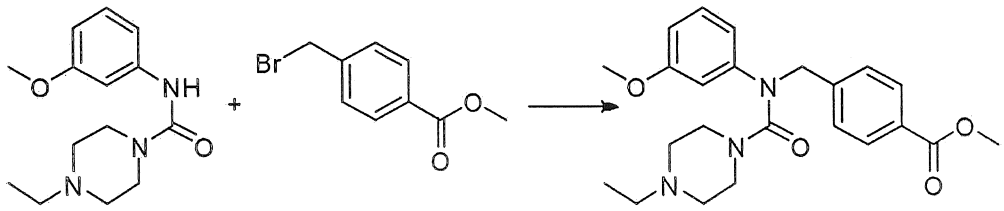
Ví dụ 330. Hợp chất 21871: 4-Etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



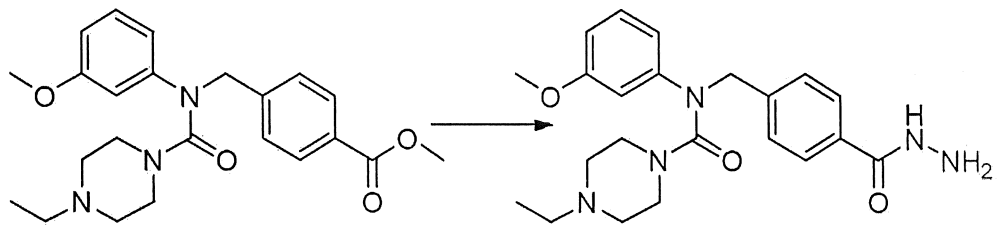
Dung dịch 1-isoxyanato-3-methoxybenzen (0,516 ml, 4,000 mmol) và 1-etylpiperazin (0,457 g, 4,000 mmol) trong dietylete (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 1,050 g, 99,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Metyl 4-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch 4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,350 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,335 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,546 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

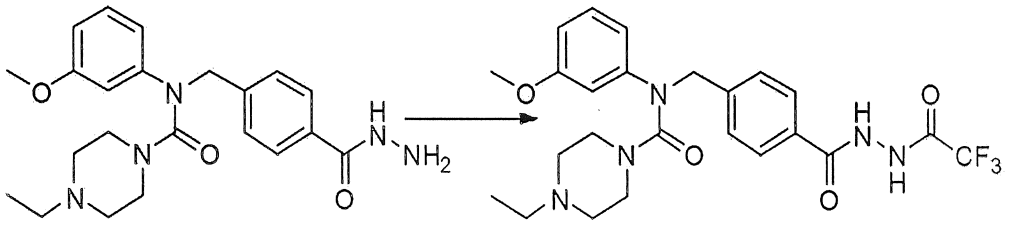
Bước 3: 4-Etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,546 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,537 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(4-

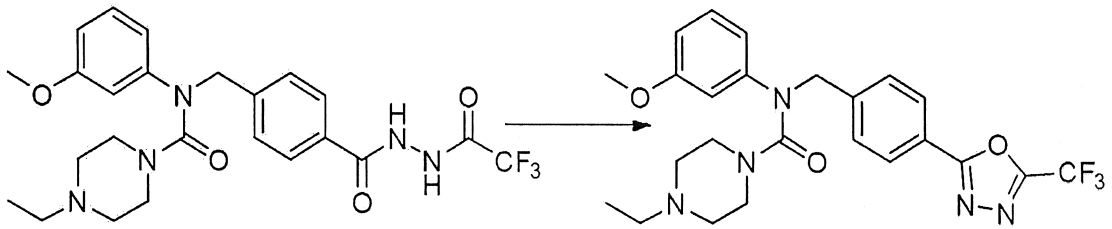
(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,479 g, 87,8%).

Bước 4: 4-Etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,239 g, 0,581 mmol), trietylamin (0,089 ml, 0,639 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,082 ml, 0,581 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,290 g, 98,4%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21871



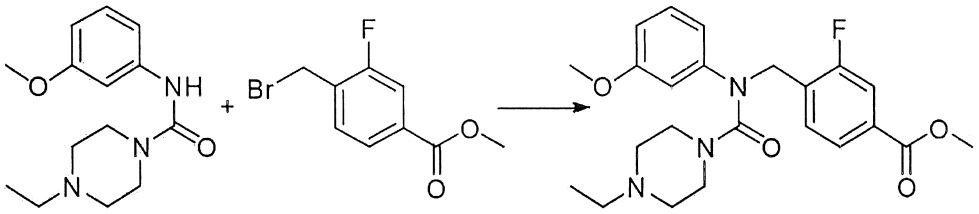
4-Etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,290 g, 0,571 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,204 g, 0,857 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở

70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,036 g, 12,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 6,70 (ddd, 1H, J = 8,3, 2,4, 0,8 Hz), 6,65 (ddd, 1H, J = 8,0, 2,2, 0,9 Hz), 6,61 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 4H), 2,86 - 2,53 (m, 6H), 1,26 - 1,23 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 490,1 (M^+ + 1).

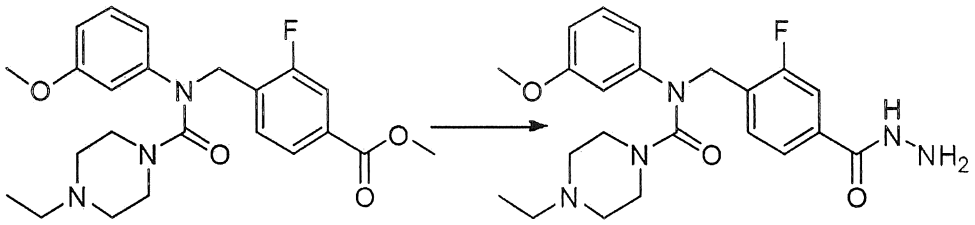
Ví dụ 331. Hợp chất 21872: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



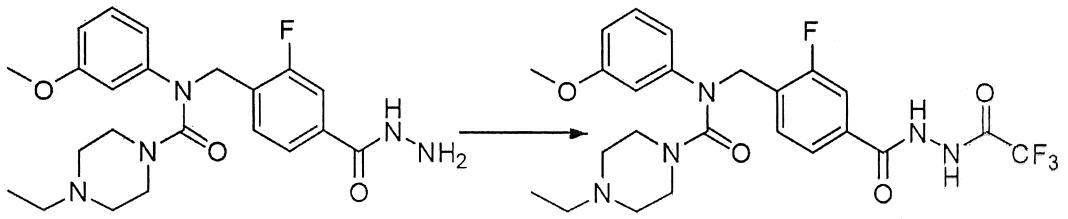
Dung dịch 4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,350 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,361 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,570 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,570 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,543 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,513 g, 90,0%).

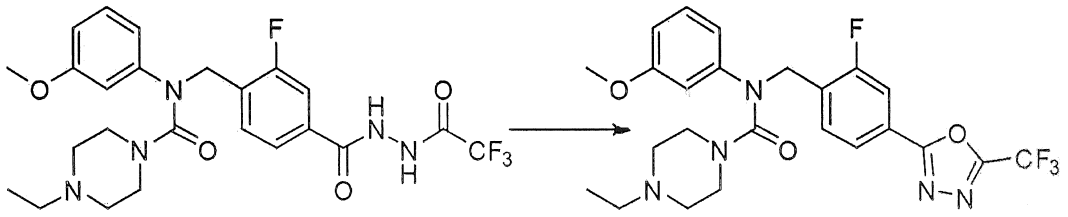
Bước 3: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,256 g, 0,596 mmol), trietylamin (0,091 ml, 0,656 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,084 ml, 0,596 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-

cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,310 g, 99,0%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21872

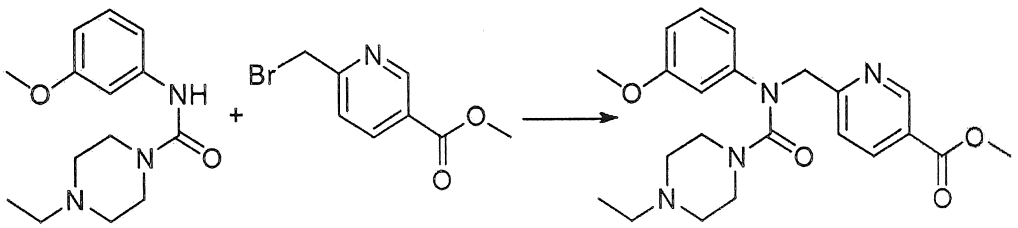


4-Etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,310 g, 0,590 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,211 g, 0,885 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,033 g, 11,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 7,69 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,23 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 6,66 (t, 1H, *J* = 2,3 Hz), 4,98 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,49 (s, 4H), 2,75 - 2,36 (m, 6H), 1,20 (brs, 3H); LRMS (ES) m/z 508,1 (M^+ + 1).

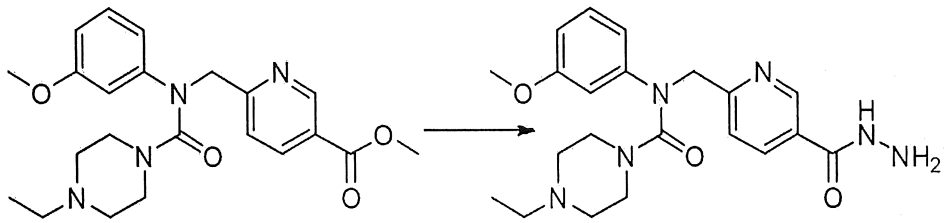
Ví dụ 332. Hợp chất 21873: 4-Etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch 4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,350 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,548 g, 99,9%, dầu màu nâu).

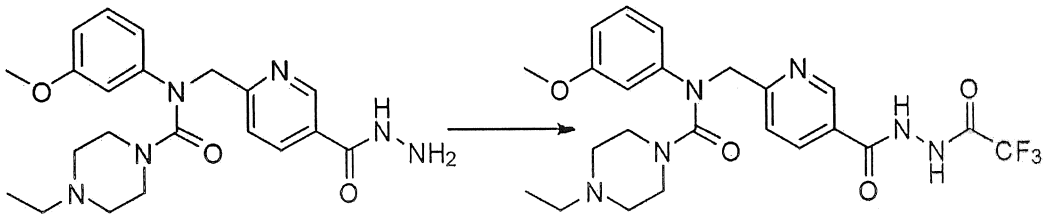
Bước 2: 4-Etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,548 g, 1,329 mmol) và hydrazin monohydrat (1,291 ml, 26,570 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-((5-

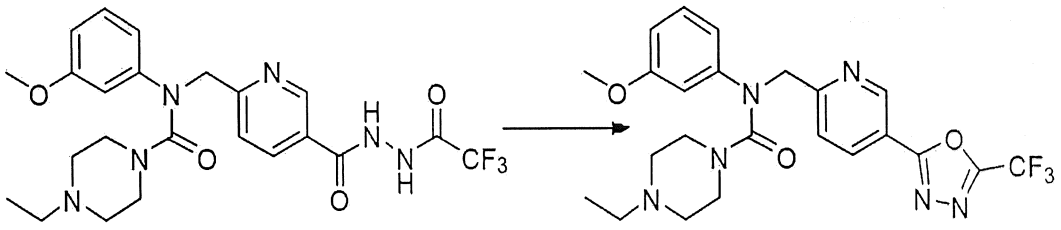
(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,346 g, 63,1%).

Bước 3: 4-Etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,172 g, 0,417 mmol), trietylamin (0,064 ml, 0,459 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,059 ml, 0,417 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,210 g, 99,0%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21873



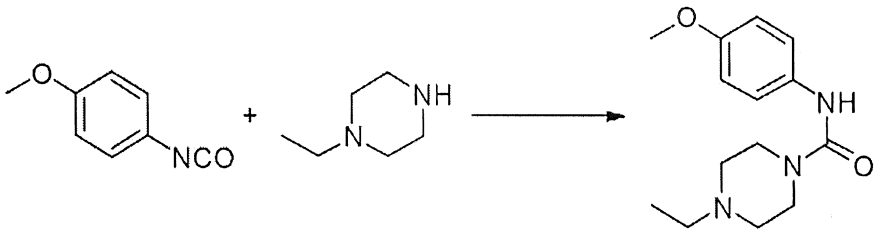
4-Etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,210 g, 0,413 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,148 g, 0,619 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó

được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,053 g, 26,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,75 (ddd, 1H, J = 8,0, 2,1, 0,8 Hz), 6,71 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 6,68 - 6,65 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (s, 4H), 2,55 (brs, 6H), 1,18 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 491,1 (M^+ + 1).

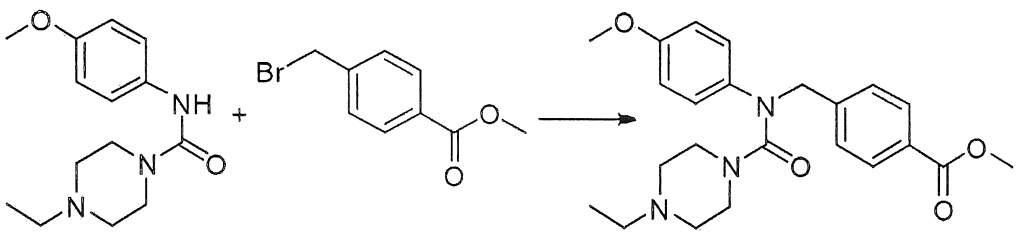
Ví dụ 333. Hợp chất 21874: 4-Etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: 4-Etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



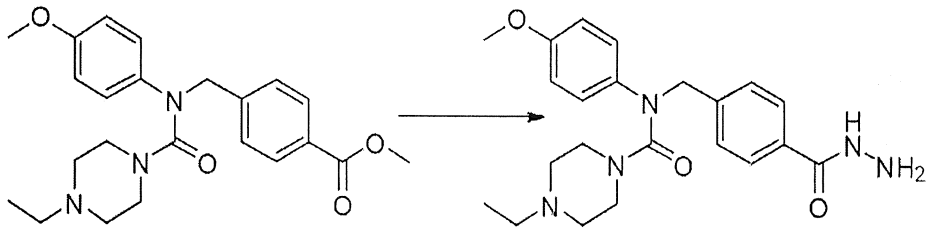
Dung dịch 1-isoxyanato-4-methoxybenzen (0,514 ml, 4,000 mmol) và 1-etylpiperazin (0,457 g, 4,000 mmol) trong dietylete (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 1,050 g, 99,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Metyl 4-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch 4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,350 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,335 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl) benzoat, 0,546 g, 99,5%, dầu màu vàng nhạt).

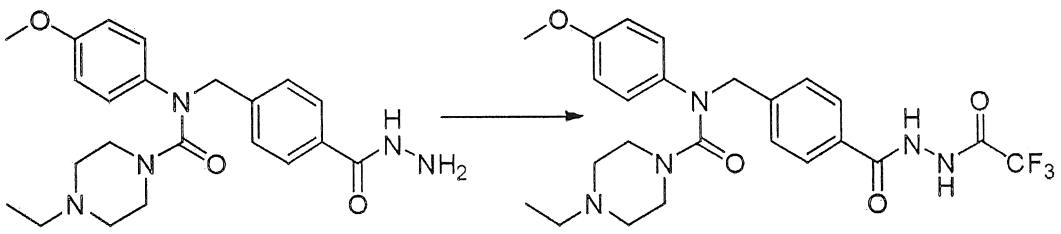
Bước 3: 4-Etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,546 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,537 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(4-

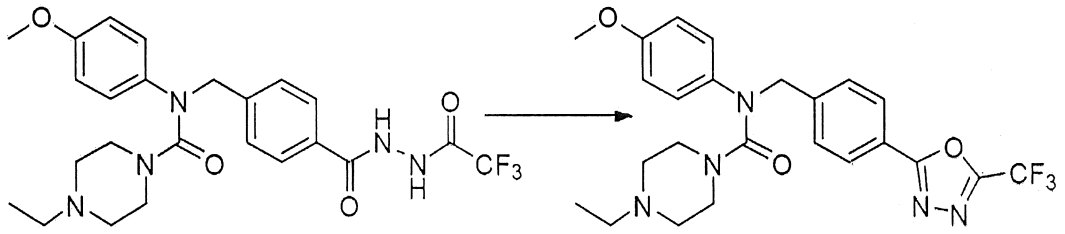
(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,527 g, 96,5%).

Bước 4: 4-Etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,263 g, 0,639 mmol), trietylamin (0,098 ml, 0,703 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,090 ml, 0,639 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,320 g, 98,7%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 5: Hợp chất 21874



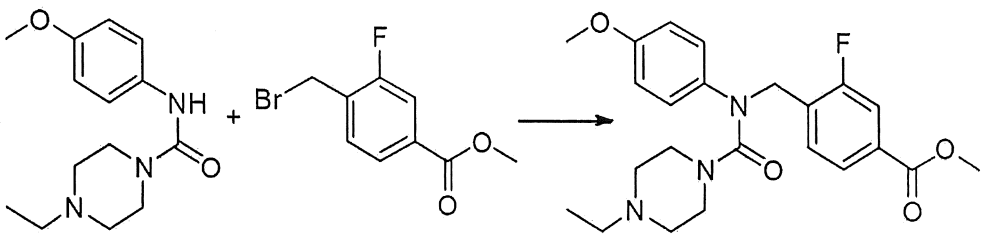
4-Etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,320 g, 0,631 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,225 g, 0,946 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở

70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,032 g, 10,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,86 - 6,81 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 2,70 - 2,40 (m, 6H), 1,24 - 1,13 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 490,4 (M^+ + 1).

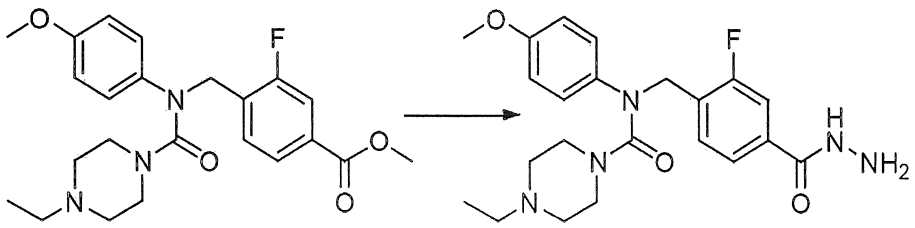
Ví dụ 334. Hợp chất 21875: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



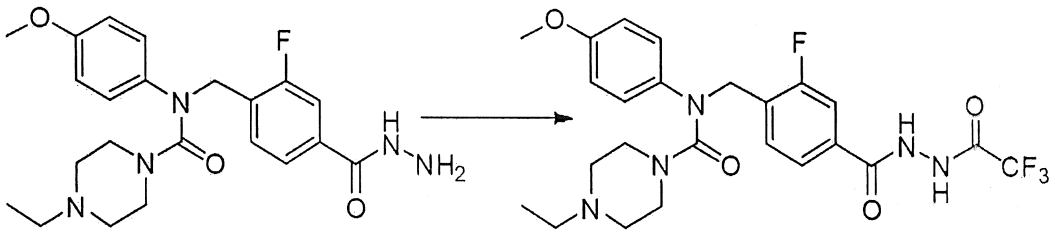
Dung dịch 4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,350 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,361 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,570 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,570 g, 1,327 mmol) và hydrazin monohydrat (1,290 ml, 26,543 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,456 g, 80,0%).

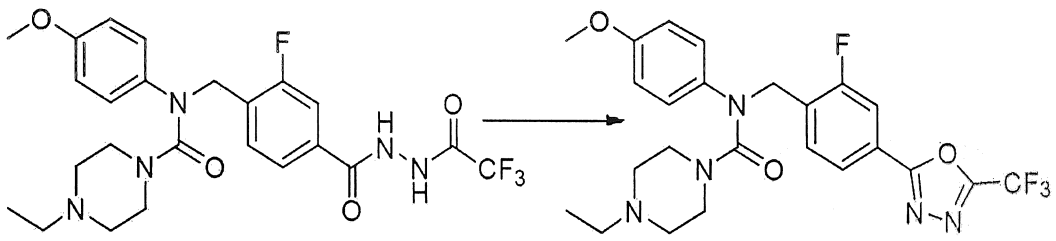
Bước 3: 4-Etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,227 g, 0,529 mmol), trietylamin (0,081 ml, 0,581 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,075 ml, 0,529 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà

không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,270 g, 97,2%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21875

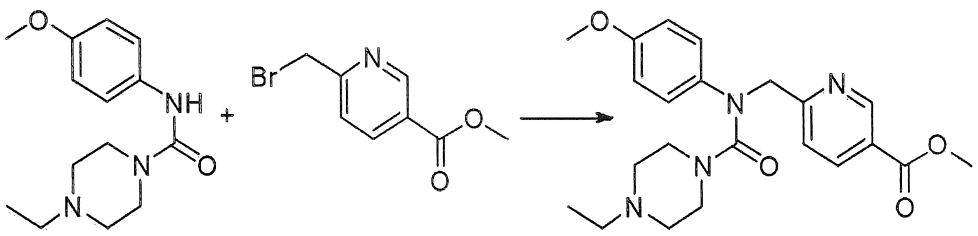


4-Etyl-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,270 g, 0,514 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,184 g, 0,771 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,045 g, 17,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (s, 4H), 2,65 - 2,27 (m, 6H), 1,16 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 508,0 (M^+ + 1).

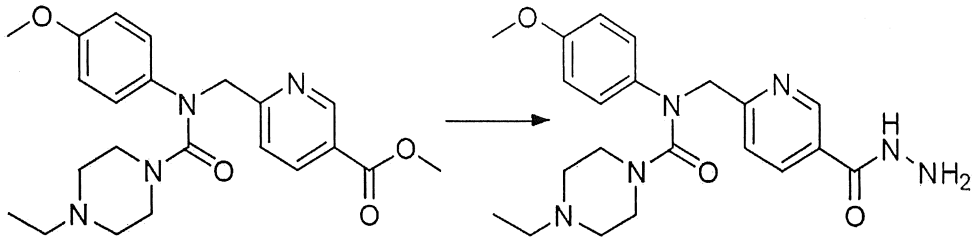
Ví dụ 335. Hợp chất 21876: 4-Etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch 4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,350 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,059 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,548 g, 99,9%, dầu màu nâu).

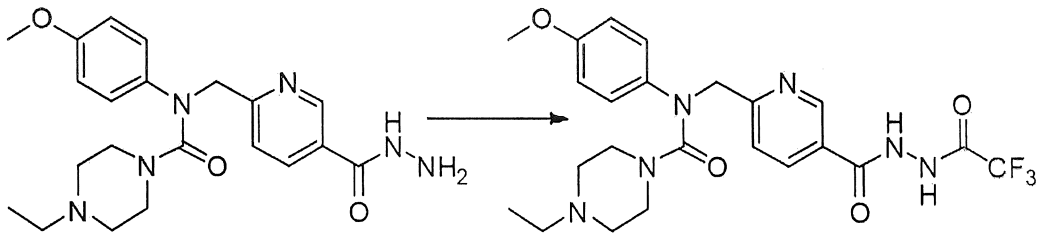
Bước 2: 4-Etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,548 g, 1,329 mmol) và hydrazin monohydrat (1,291 ml, 26,570 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 4-etyl-N-((5-

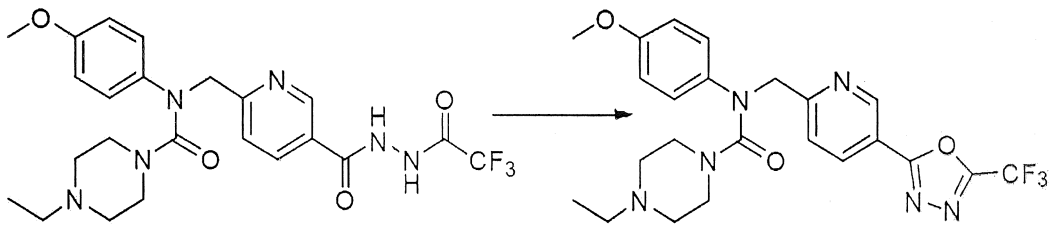
(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,424 g, 77,4%).

Bước 3: 4-Etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,211 g, 0,512 mmol), trietylamin (0,078 ml, 0,563 mmol) và anhydrit trifloaxetic (0,072 ml, 0,512 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,250 g, 96,1%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21876



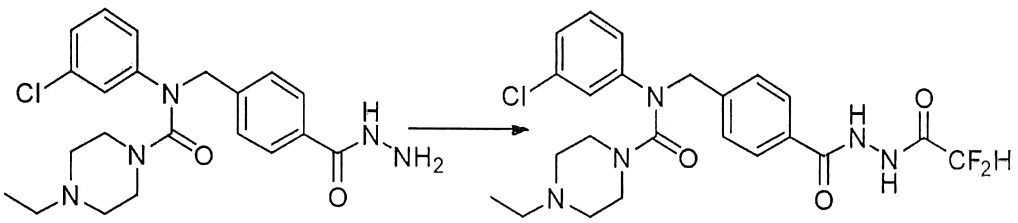
4-Etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,250 g, 0,492 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,176 g, 0,737 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó

được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,028 g, 11,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,35 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (s, 4H), 2,66 (brs, 6H), 1,22 (brs, 3H); LRMS (ES) m/z 491,3 (M^+ + 1).

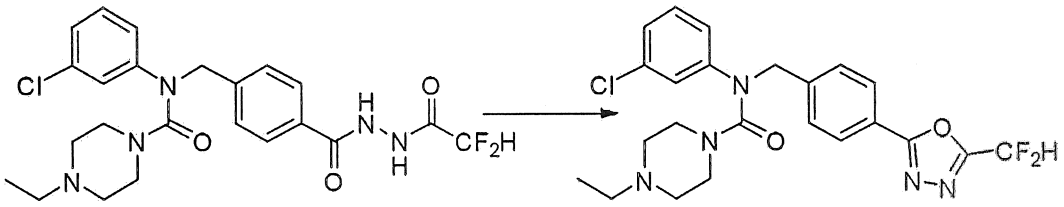
Ví dụ 336. Hợp chất 21877: N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,226 g, 0,543 mmol), trietylamin (0,083 ml, 0,597 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,067 ml, 0,543 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 0,260 g, 97,0%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21877

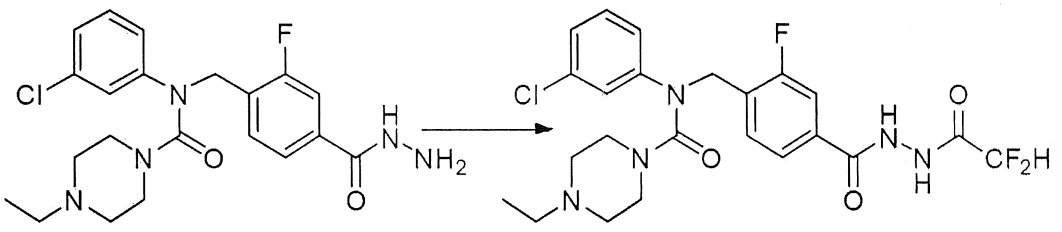


N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,260 g, 0,526 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,188 g, 0,790 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,080 g, 31,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,01 - 6,84 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,45 (s, 4H), 2,71 - 2,29 (m, 6H), 1,17 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 476,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 337. Hợp chất 21878: N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

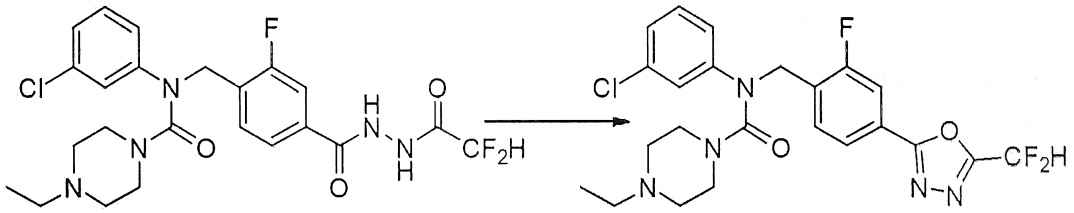
Bước 1: N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,202 g, 0,466 mmol),

trietylamin (0,071 ml, 0,512 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,058 ml, 0,466 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 0,230 g, 96,5%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21878

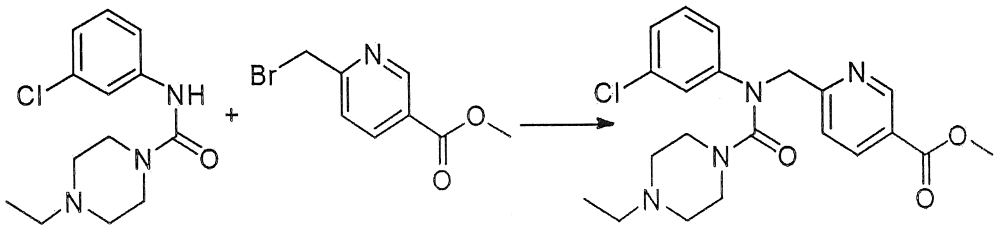


N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,230 g, 0,449 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,161 g, 0,674 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,077 g, 34,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 6,82 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,51 - 2,41 (m, 6H), 1,21 - 1,04 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 494,3 (M^+ + 1).

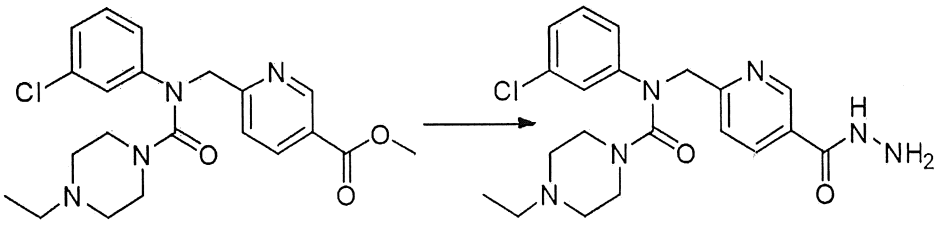
Ví dụ 338. Hợp chất 21879: N-(3-Clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,356 g, 1,330 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,058 g, 1,463 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,336 g, 1,463 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,550 g, 99,2%, dầu màu nâu).

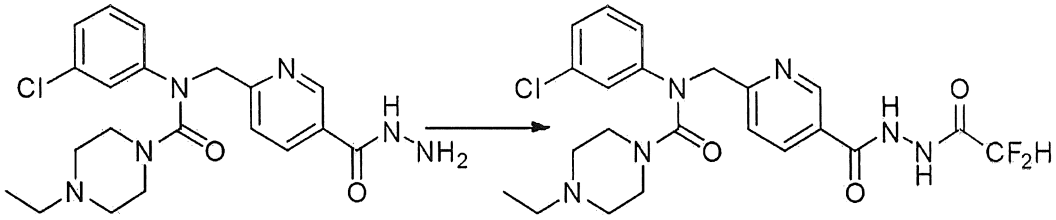
Bước 2: N-(3-Clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,550 g, 1,319 mmol) và hydrazin monohydrat (1,282 ml, 26,385 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (6 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và

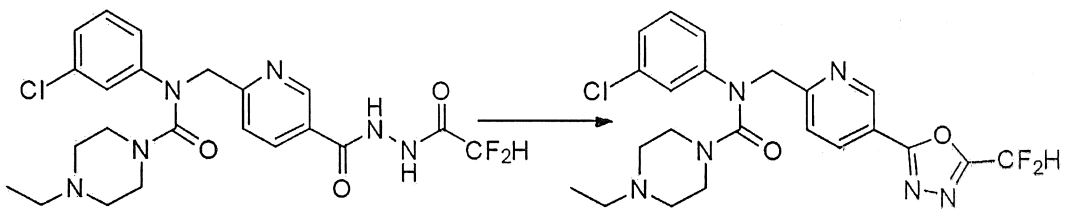
được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,220 g, 40,1%).

Bước 3: N-(3-Clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(3-clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,110 g, 0,264 mmol), trietylamin (0,040 ml, 0,290 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,033 ml, 0,264 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(3-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 0,130 g, 99,6%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: Hợp chất 21879



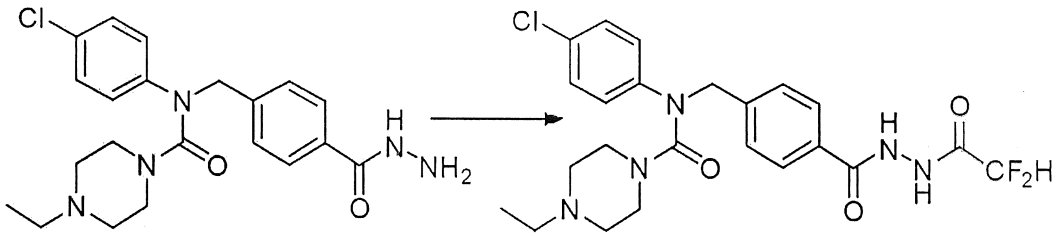
N-(3-Clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,130 g, 0,263 mmol) và 1-methoxy-N-

trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,094 g, 0,394 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 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)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,046 g, 36,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (ddd, 1H, J = 8,1, 2,2, 0,9 Hz), 6,96 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,12 (s, 2H), 3,93 - 3,29 (m, 4H), 3,10 - 2,25 (m, 6H), 1,29 - 1,26 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 477,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 339. Hợp chất 21880: N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

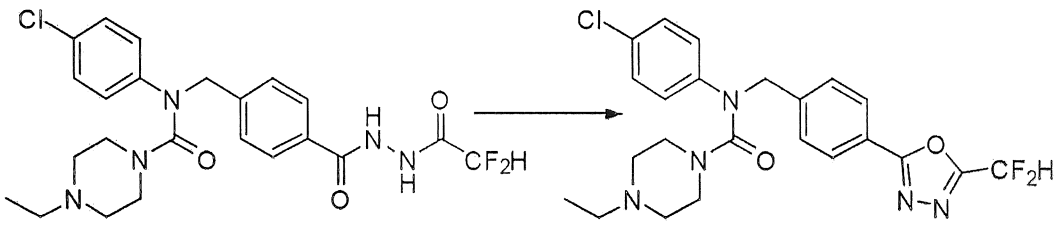
Bước 1: N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,224 g, 0,538 mmol), trietylamin (0,082 ml, 0,592 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,067 ml, 0,538 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 0,260 g, 97,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21880

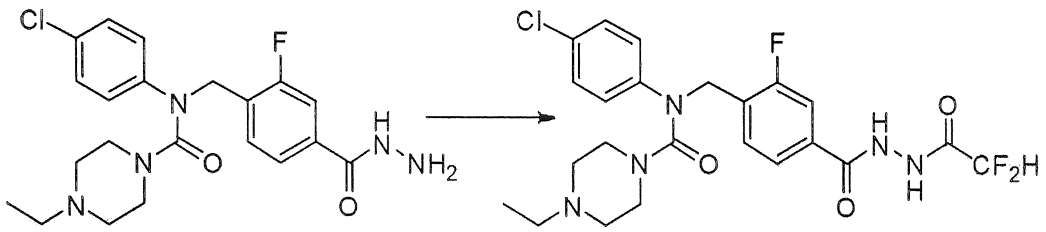


N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,260 g, 0,526 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,188 g, 0,790 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,067 g, 26,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,05 - 6,80 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,58 - 3,31 (m, 4H), 2,80 - 2,30 (m, 6H), 1,29 - 1,22 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 476,1 (M^+ + 1).

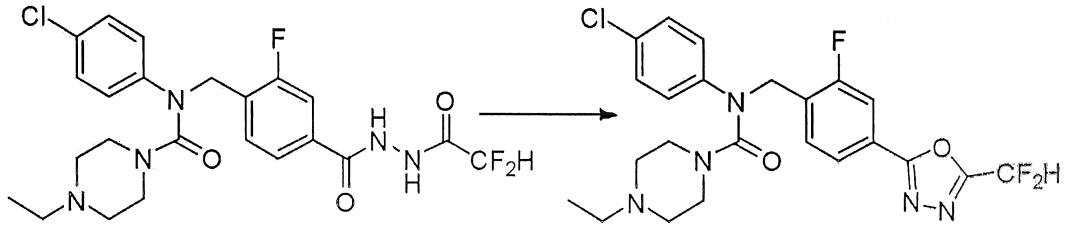
Ví dụ 340. Hợp chất 21881: N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,207 g, 0,477 mmol), trietylamin (0,073 ml, 0,525 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,059 ml, 0,477 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 0,240 g, 98,2%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21881



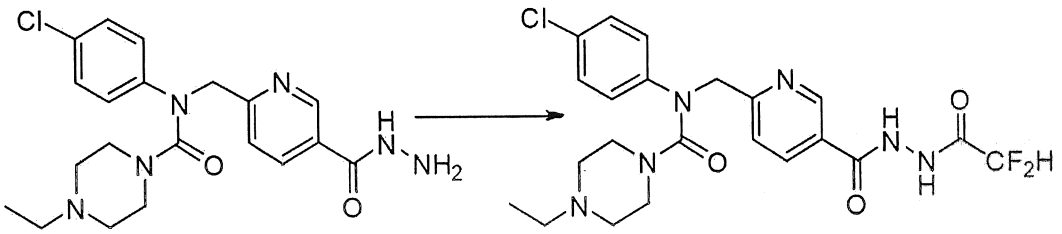
N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,240 g, 0,469 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,168 g, 0,703 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-

1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,054 g, 23,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 7,01 - 6,83 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,42 (s, 4H), 2,69 - 2,28 (m, 6H), 1,16 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 494,1 (M^+ + 1).

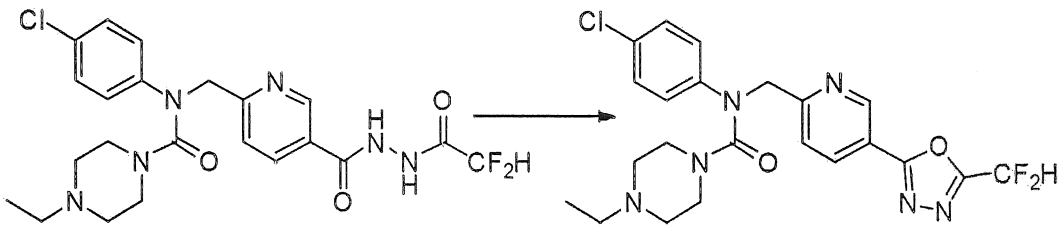
Ví dụ 341. Hợp chất 21882: N-(4-Clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-Clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch N-(4-clorophenyl)-4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,153 g, 0,367 mmol), trietylamin (0,056 ml, 0,404 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,046 ml, 0,367 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(4-clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit, 0,180 g, 99,1%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21882

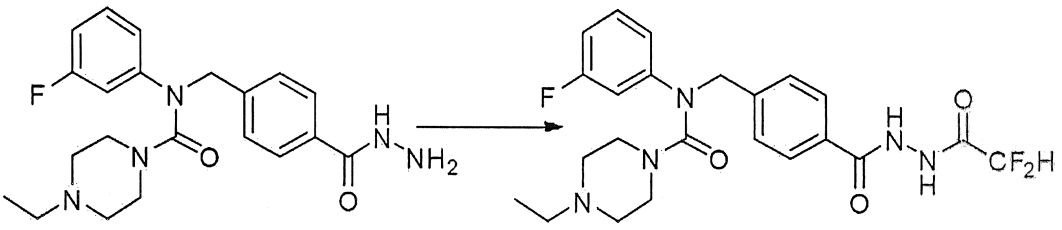


N-(4-Clorophenyl)-N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit (0,180 g, 0,364 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,130 g, 0,546 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,035 g, 19,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,37 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,05 - 6,85 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,79 - 3,45 (m, 4H), 2,84 (brs, 6H), 1,30 - 1,22 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 477,3 (M^+ + 1).

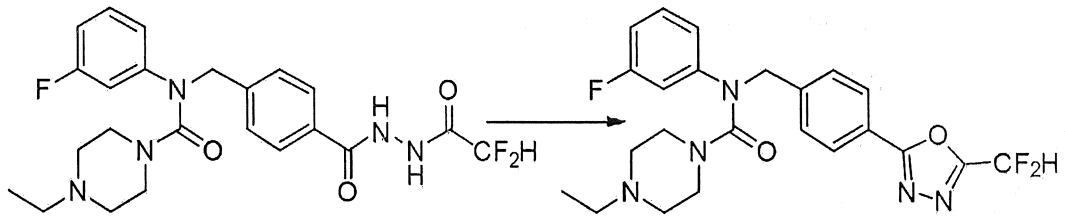
Ví dụ 342. Hợp chất 21883: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,173 g, 0,433 mmol), trietylamin (0,066 ml, 0,476 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,054 ml, 0,433 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,200 g, 96,7%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21883

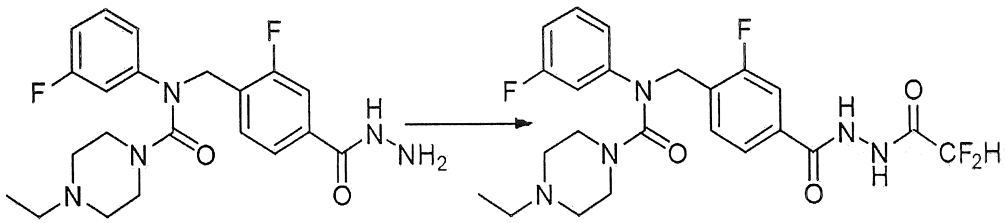


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,419 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,150 g, 0,628 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,057 g, 29,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,04 - 6,75 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 4H), 2,73 - 2,28 (m, 6H), 1,18 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 460,4 (M^+ + 1).

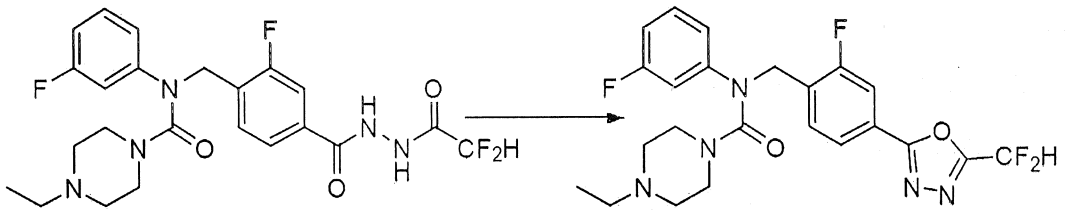
Ví dụ 343. Hợp chất 21884: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,178 g, 0,426 mmol), trietylamin (0,065 ml, 0,469 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,053 ml, 0,426 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,210 g, 99,4%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21884



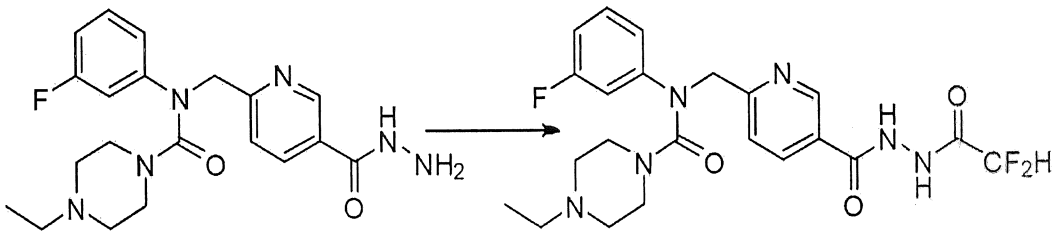
N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,210 g, 0,424 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,151 g, 0,636 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn

hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,054 g, 26,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,02 - 6,80 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,44 (s, 4H), 2,71 - 2,32 (m, 6H), 1,19 - 1,14 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 478,1 (M^+ + 1).

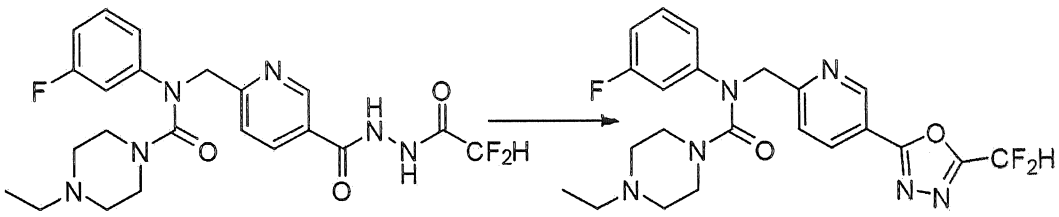
Ví dụ 344. Hợp chất 21885: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,155 g, 0,387 mmol), trietylamin (0,059 ml, 0,426 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,048 ml, 0,387 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,180 g, 97,2%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21885

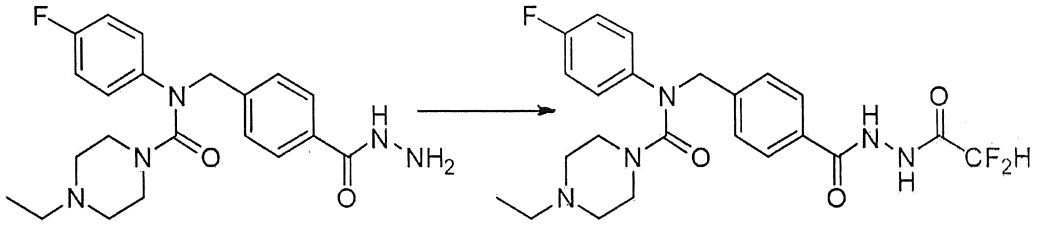


N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,180 g, 0,376 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,134 g, 0,564 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-4-etyl-N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,036 g, 21,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1H, *J* = 2,2, 0,8 Hz), 8,36 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 7,59 (dd, 1H, *J* = 8,2, 0,8 Hz), 7,28 (td, 1H, *J* = 8,2, 6,4 Hz), 7,06 - 6,86 (m, 3H), 6,83 (td, 1H, *J* = 8,2, 2,6 Hz), 5,13 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,78 - 2,41 (m, 6H), 1,24 - 1,10 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 461,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 345. Hợp chất 21886: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

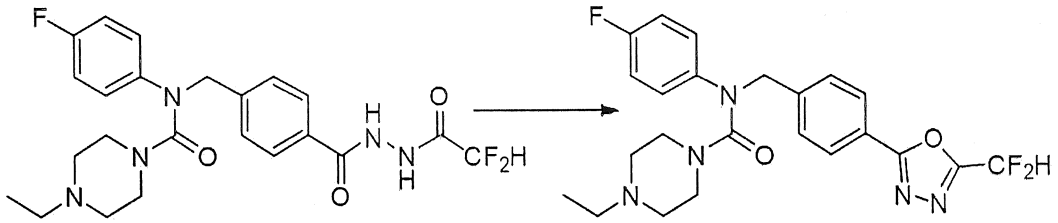
Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)piperazin-1-cacboxamit (0,187 g, 0,468 mmol), trietylamin (0,072 ml, 0,515 mmol) và

anhydrit 2,2-difloaxetic (0,058 ml, 0,468 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,220 g, 98,4%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21886

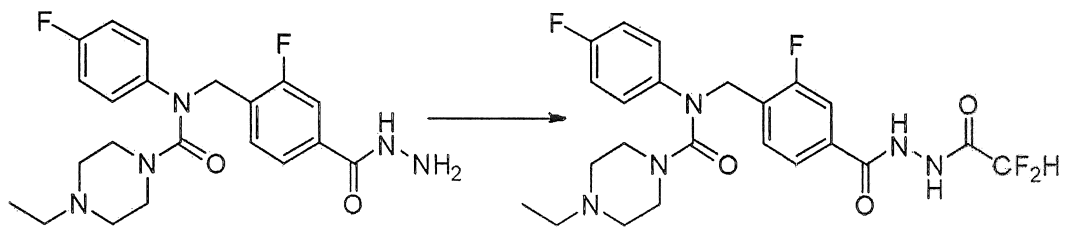


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,220 g, 0,461 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,165 g, 0,691 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,045 g, 21,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,05 - 7,00 (m, 4H), 7,00 - 6,81 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,49 (s, 4H), 2,65 (s, 6H), 1,26 - 1,20 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 460,1 (M^+ + 1).

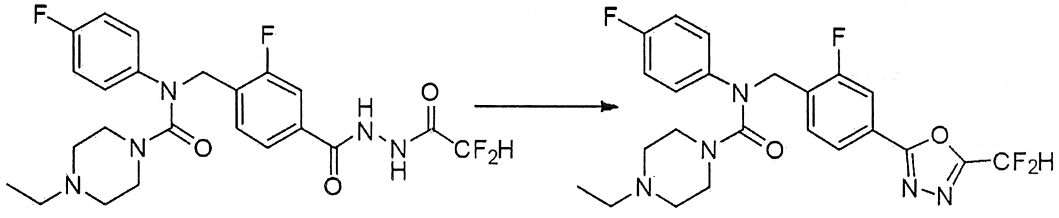
Ví dụ 346. Hợp chất 21887: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,211 g, 0,505 mmol), trietylamin (0,077 ml, 0,556 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,063 ml, 0,505 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,250 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21887



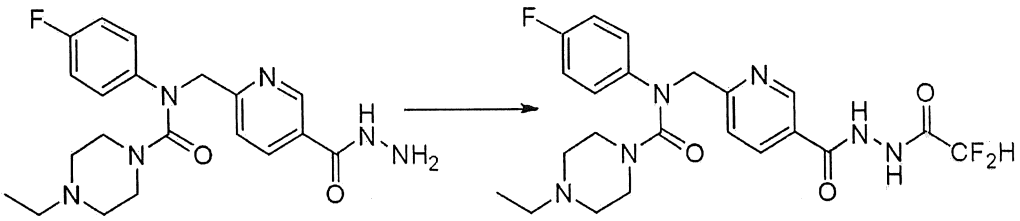
N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,250 g, 0,505 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,180 g, 0,757 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,055 g, 22,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,13 - 7,01 (m, 4H), 7,00 - 6,81 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 4H), 2,62 - 2,23 (m, 6H), 1,12 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 478,1 (M^+ + 1).

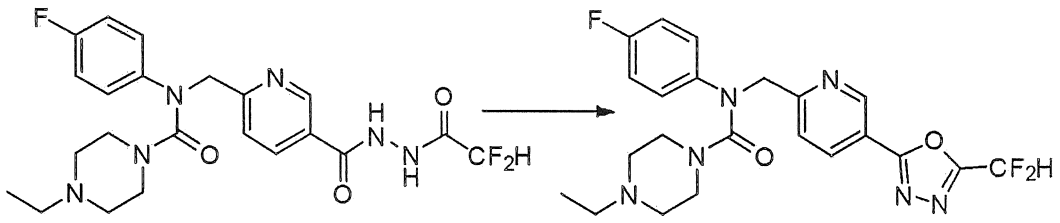
Ví dụ 347. Hợp chất 21888: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-cacboxamit (0,176 g, 0,439 mmol), trietylamin (0,067 ml, 0,483 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,055 ml, 0,439 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,210 g, 99,9%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21888

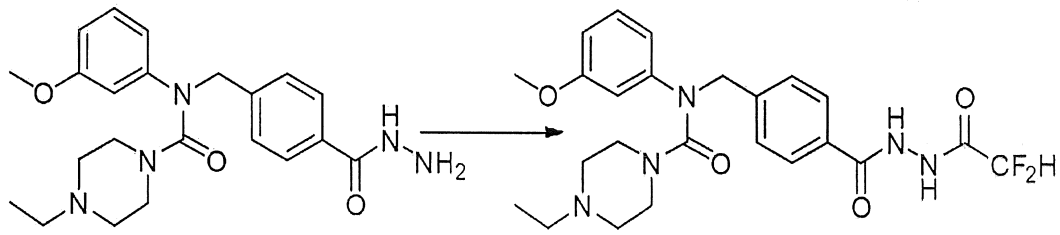


N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,210 g, 0,439 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,157 g, 0,658 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-4-etyl-N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,042 g, 20,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,05 - 6,87 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 3,47 (s, 4H), 2,60 (brs, 6H), 1,24 - 1,11 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 461,1 (M^+ + 1).

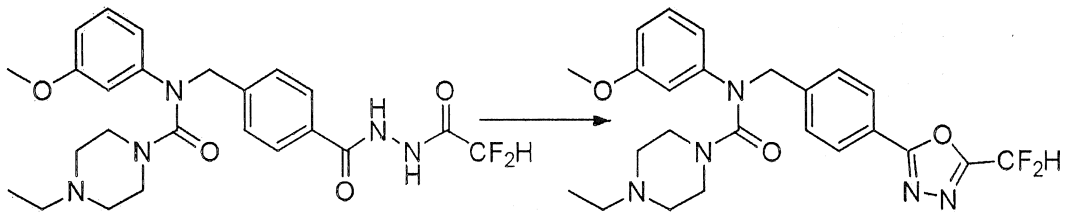
Ví dụ 348. Hợp chất 21889: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,239 g, 0,581 mmol), trietylamin (0,089 ml, 0,639 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,072 ml, 0,581 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,280 g, 98,5%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21889

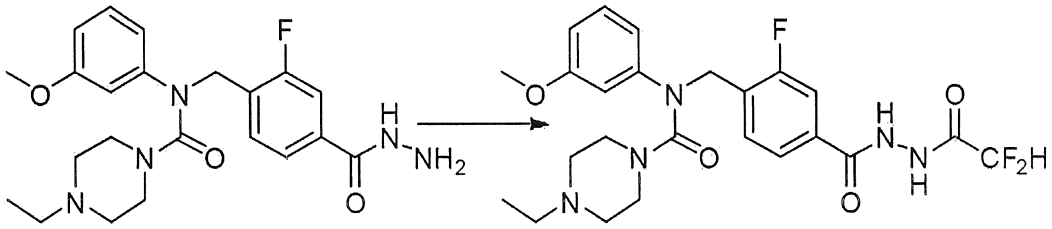


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,280 g, 0,572 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,204 g, 0,858 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,104 g, 38,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,01 - 6,82 (m, 1H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 6,66 - 6,64 (m, 1H), 6,60 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,45 (s, 4H), 2,52 (brs, 6H), 1,17 (s, 3H).

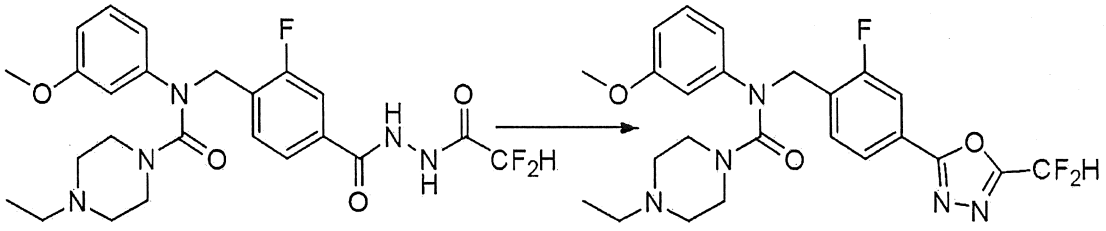
Ví dụ 349. Hợp chất 21890: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,256 g, 0,596 mmol), trietylamin (0,091 ml, 0,656 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,074 ml, 0,596 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,300 g, 99,2%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21890



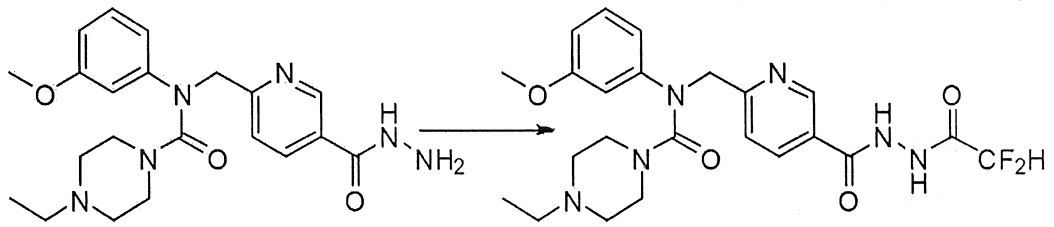
N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,300 g, 0,591 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,211 g, 0,887 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở

70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,111 g, 38,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,00 - 6,83 (m, 1H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 6,67 - 6,65 (m, 1H), 6,64 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 4,98 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 2,41 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,34 (d, 4H, J = 5,3 Hz), 1,07 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 490,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 350. Hợp chất 21891: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

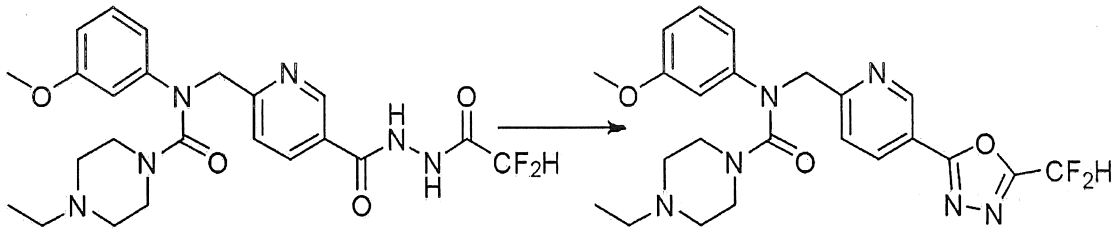
Bước 1: N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,172 g, 0,417 mmol), trietylamin (0,064 ml, 0,459 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,052 ml, 0,417 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,200 g, 97,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21891

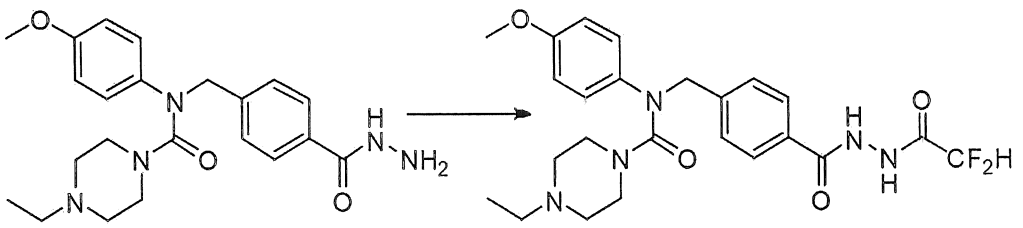


N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,200 g, 0,408 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,146 g, 0,612 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-4-etyl-N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,072 g, 37,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1H, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,33 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,03 - 6,86 (m, 1H), 6,75 - 6,73 (m, 1H), 6,71 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 6,66 - 6,63 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,42 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,55 - 2,36 (m, 6H), 1,13 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 473,1 (M^+ + 1).

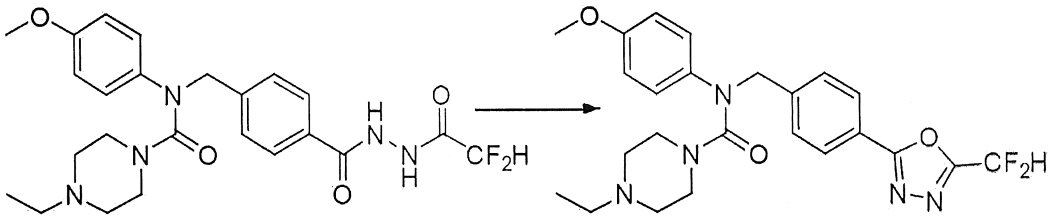
Ví dụ 351. Hợp chất 21892: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,263 g, 0,639 mmol), trietylamin (0,098 ml, 0,703 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,079 ml, 0,639 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,310 g, 99,1%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21892

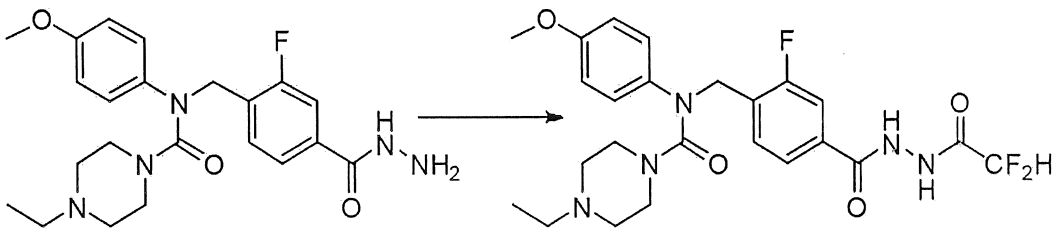


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,310 g, 0,633 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,226 g, 0,950 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,096 g, 32,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 7,99 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,03 - 6,79 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,36 - 3,30 (m, 4H), 2,44 (q, 2H, J = 8,2 Hz), 2,35 (s, 4H), 1,09 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 472,1 (M^+ + 1).

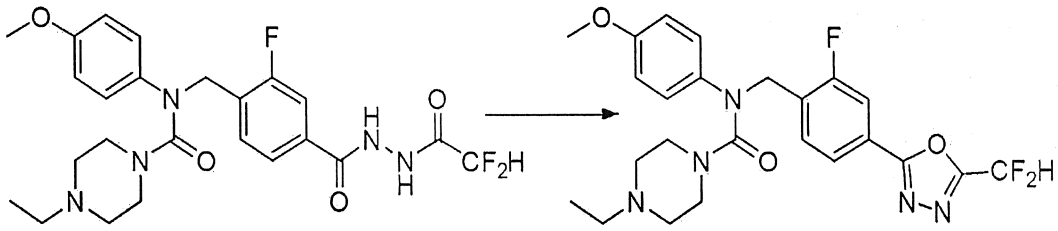
Ví dụ 352. Hợp chất 21893: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,227 g, 0,529 mmol), trietylamin (0,081 ml, 0,581 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,066 ml, 0,529 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,260 g, 96,9%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21893

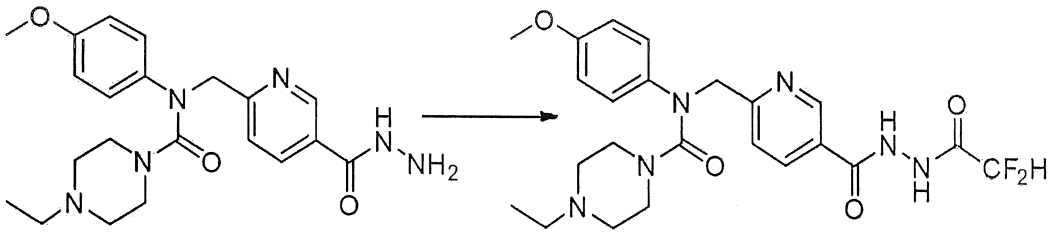


N-(4-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,260 g, 0,512 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,183 g, 0,768 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,096 g, 38,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,03 - 7,00 (m, 2H), 7,00 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (s, 4H), 2,43 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,08 (t, 3H, J = 7,1 Hz); LRMS (ES) m/z 490,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 353. Hợp chất 21894: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit

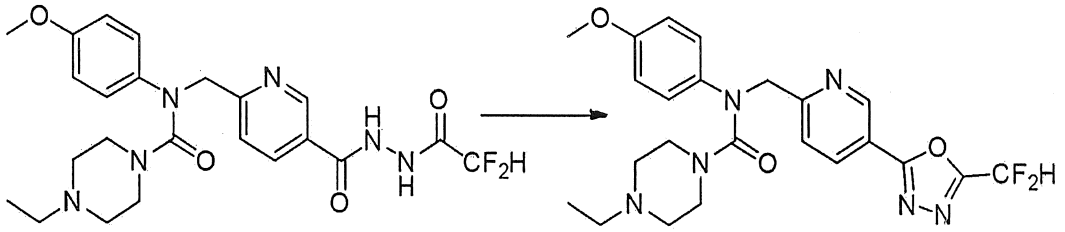
Bước 1: N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 4-etyl-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,211 g, 0,512 mmol), trietylamin (0,078 ml, 0,563 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,064 ml, 0,512 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ

kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit, 0,250 g, 99,6%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: Hợp chất 21894

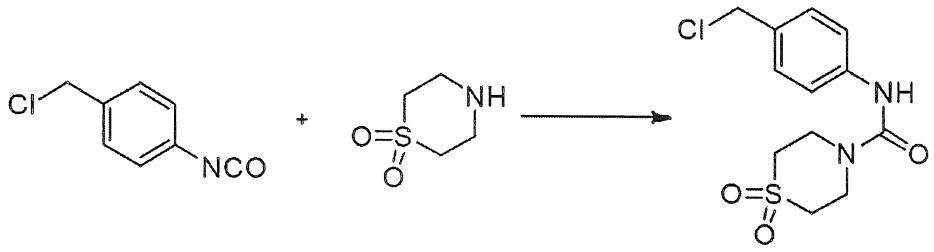


N-((5-(2-(2,2-Difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit (0,250 g, 0,510 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,182 g, 0,765 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 70°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-4-etyl-N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,037 g, 15,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 - 3,51 (m, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,72 (brs, 4H), 1,49 - 1,34 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 473,1 (M^+ + 1).

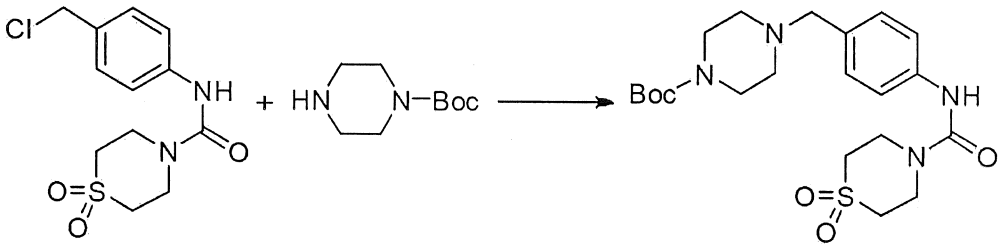
Ví dụ 354. Hợp chất 21895: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



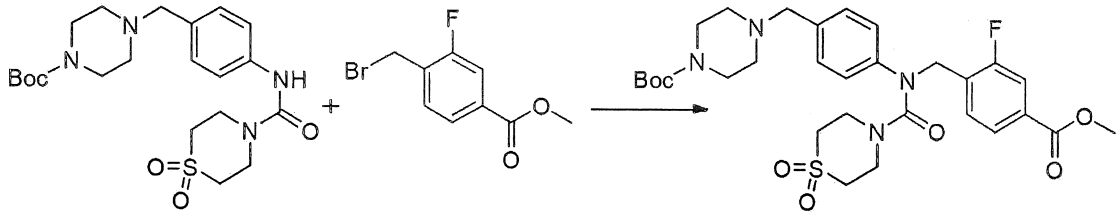
Dung dịch 1-(clorometyl)-4-isoxyanatobenzen (2,000 g, 11,934 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (1,613 g, 11,934 mmol) trong dietylete (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu cam (3,210 g, 88,8%).

Bước 2: Tert-butyl 4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



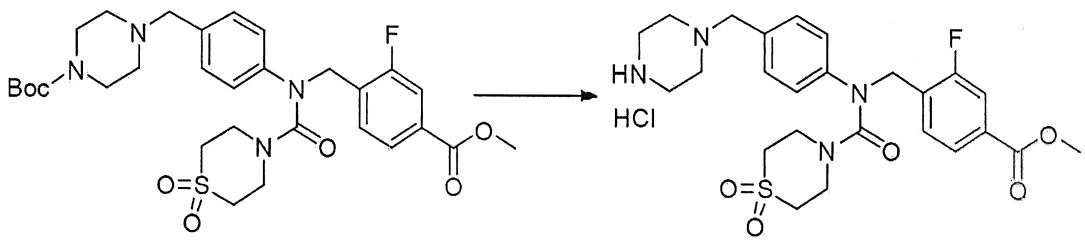
Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,500 g, 4,954 mmol), tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (2,768 g, 14,863 mmol) và kali cacbonat (2,054 g, 14,863 mmol) trong axetonitril (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 dietylete (15 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được tert-butyl 4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,990 g, 88,8%).

Bước 3: Tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (1,990 g, 4,397 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,193 g, 4,837 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,195 g, 4,837 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, được dừng phản ứng ở nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (50 ml, khuấy 10 phút). Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (2,700 g, 99,2%).

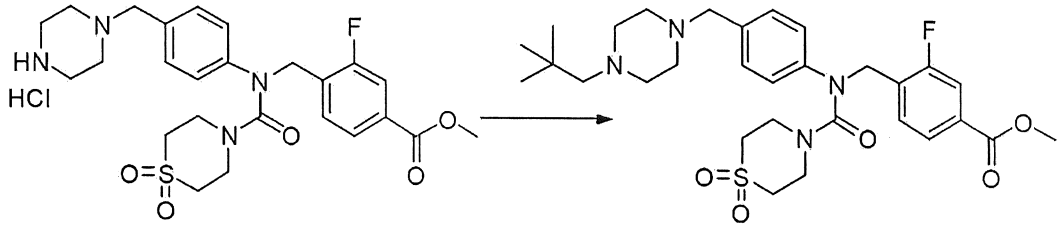
Bước 4: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)piperazin-1-cacboxylat (1,990 g,

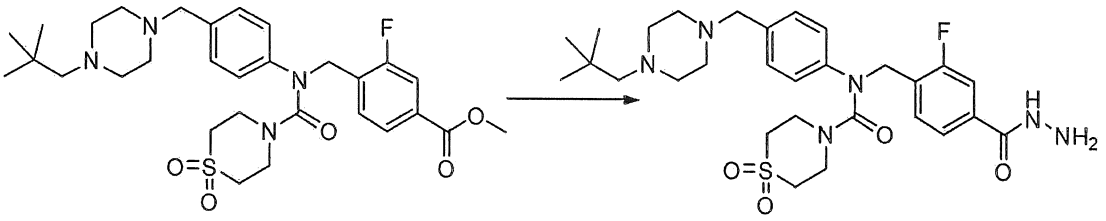
3,216 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 1,608 ml, 6,433 mmol) trong diclorometan (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng với etyl axetat (100 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,780 g, 99,7%).

Bước 5: Metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



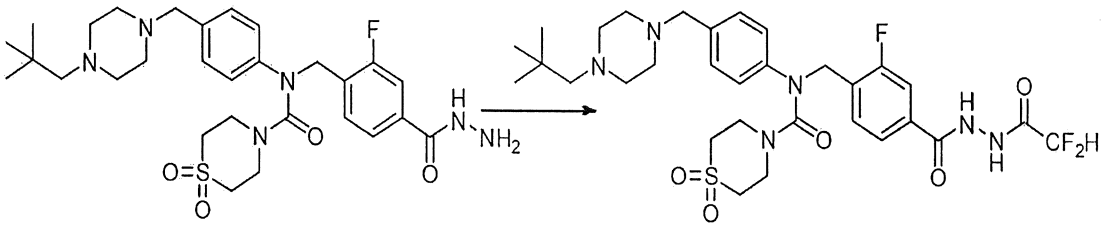
Pivalandehit (0,070 g, 0,811 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,540 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,540 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở cùng nhiệt độ với natri triaxetoxyborohydrua (0,229 g, 1,081 mmol) và được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,148 g, 46,5%).

Bước 6: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit



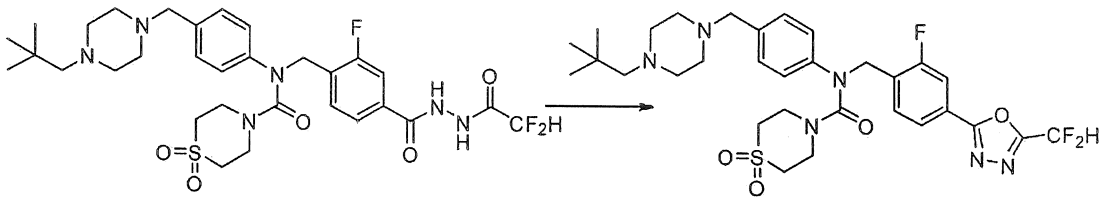
Metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,148 g, 0,251 mmol) và hydrazin monohydrat (0,244 ml, 5,028 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 5 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol, và được sấy khô để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,098 g, 66,2%).

Bước 7: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,050 g, 0,085 mmol) và trietylamin (0,036 ml, 0,255 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,021 ml, 0,170 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 97,1%).

Bước 8: Hợp chất 21895

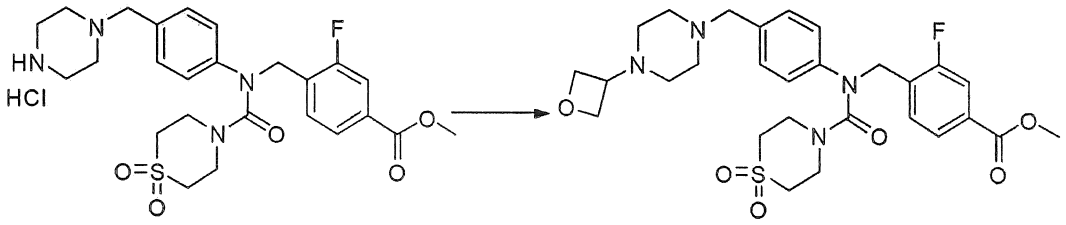


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,055 g, 0,082 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,059 g, 0,247 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,009 g, 16,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,0, 1,4 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 - 7,33 (m, 2H), 7,15 - 6,80 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,49 (brs, 2H), 2,79 (s, 4H), 2,59 - 2,44 (m, 8H), 2,08 (brs, 2H), 0,88 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 649,3 (M^+ + 1).

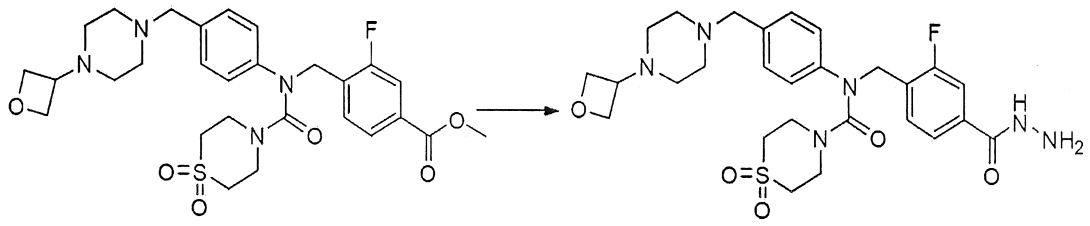
Ví dụ 355. Hợp chất 21896: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



Oxetan-3-on (0,058 g, 0,811 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,540 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,540 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được xử lý ở cùng nhiệt độ với natri triaxetoxyborohydrua (0,229 g, 1,081 mmol), được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,226 g, 72,8%).

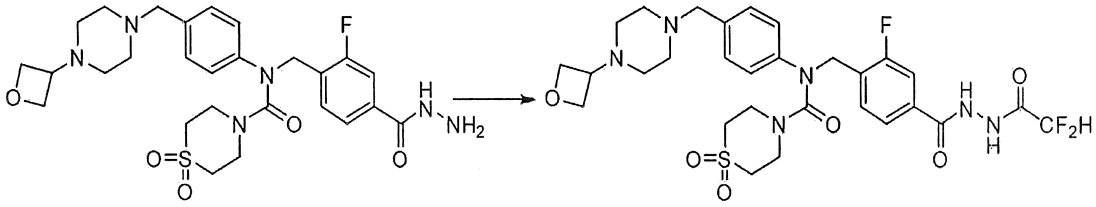
Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,226 g, 0,393 mmol) và hydrazin monohydrat (0,382 ml, 7,865 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng

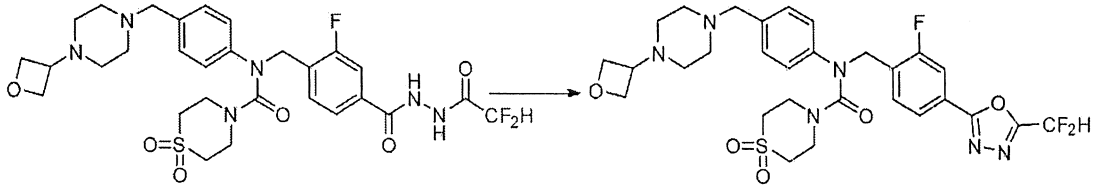
diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,222 g, 98,2%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,174 mmol) và trietylamin (0,073 ml, 0,522 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,043 ml, 0,348 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,105 g, 92,4%).

Bước 4: Hợp chất 21896



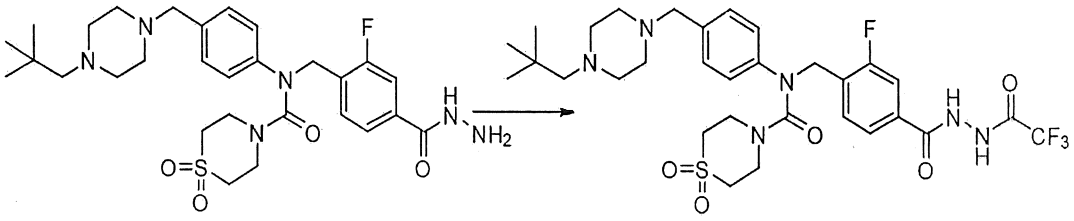
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

(0,105 g, 0,161 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,115 g, 0,483 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn, hợp chất này được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,009 g, 8,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,38 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,69 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 4,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,71 - 3,70 (m, 4H), 3,54 - 3,49 (m, 3H), 2,86 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 2,52 - 2,39 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 635,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 356. Hợp chất 21897: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

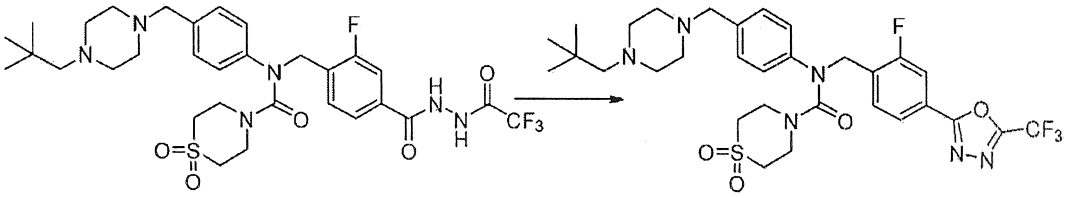
Bước 1: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,050 g, 0,085 mmol) và trietylamin (0,036 ml, 0,255 mmol) trong tetrahydrofuran

(5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,024 ml, 0,170 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,055 g, 94,6%).

Bước 2: Hợp chất 21897



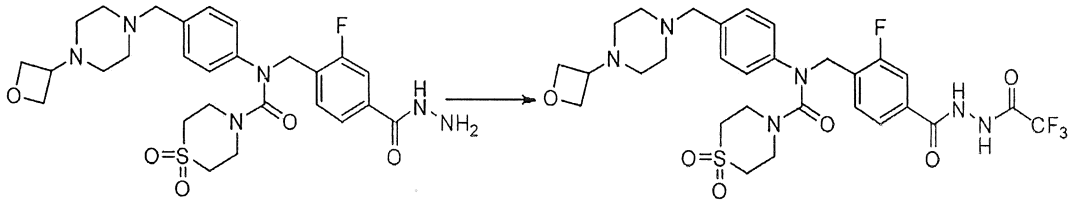
N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,055 g, 0,080 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,057 g, 0,241 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-((4-neopentylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,015 g, 28,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 (brs, 2H), 7,08 (d, 2H, J = 8,2 Hz),

4,93 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 3,49 (brs, 2H), 2,78 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 2,57 - 2,44 (m, 8H), 2,08 (brs, 2H), 0,88 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 667,3 (M^+ + 1).

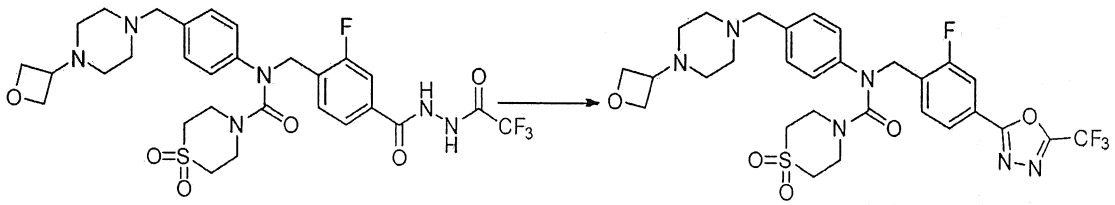
Ví dụ 357. Hợp chất 21898: N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,174 mmol) và trietylamin (0,073 ml, 0,522 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit trifloaxetic (0,049 ml, 0,348 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,105 g, 90,0%).

Bước 2: Hợp chất 21898

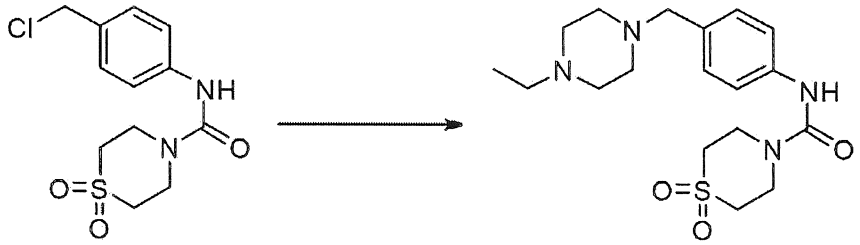


N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,149 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,107 g, 0,447 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn, hợp chất này được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,004 g, 4,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,71 - 4,57 (m, 4H), 3,72 - 3,53 (m, 7H), 2,80 - 2,35 (m, 12H); LRMS (ES) m/z 653,3 (M^+ + 1).

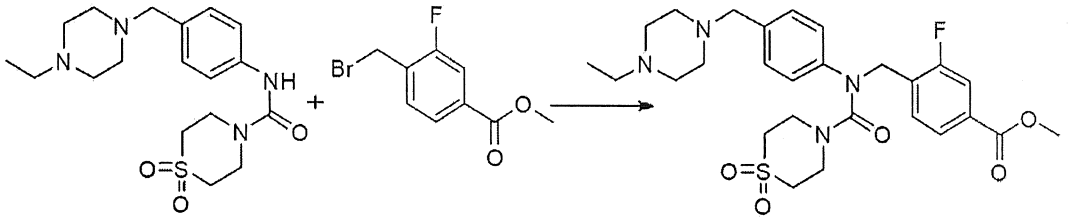
Ví dụ 358. Hợp chất 21899: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), 1-etylpiperazin (0,420 ml, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 (2 ml) và dietylete (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,360 g, 57,3%).

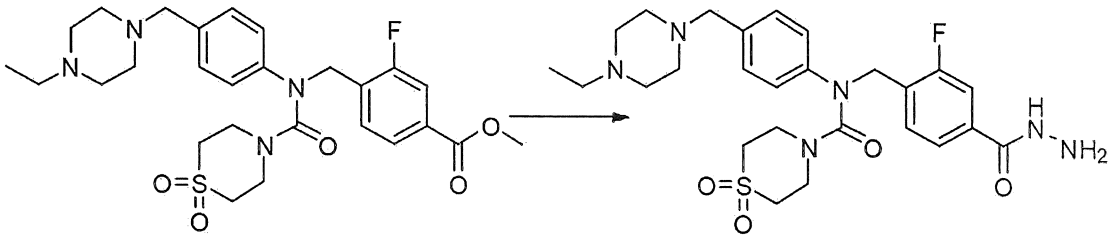
Bước 2: Metyl 4-((N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,360 g, 0,946 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,042 g, 1,041 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,257 g, 1,041 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh

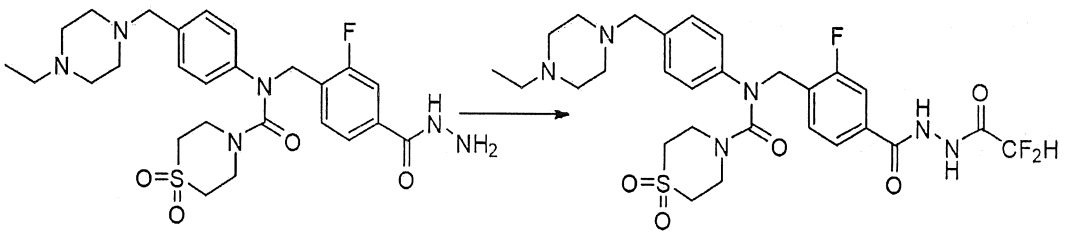
chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,397 g, 76,8%).

Bước 3: N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



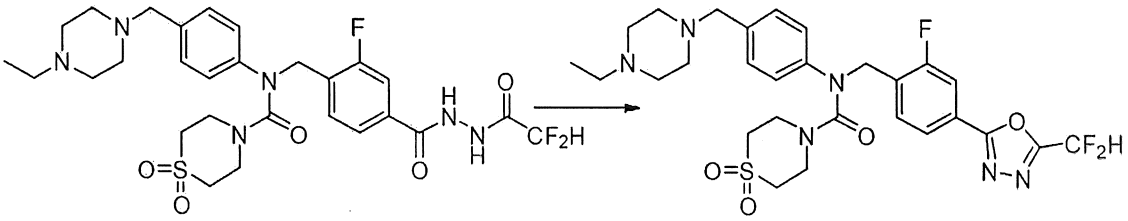
Metyl 4-((N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,397 g, 0,726 mmol) và hydrazin monohydrat (0,706 ml, 14,525 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 3 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,297 g, 74,8%).

Bước 4: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,274 mmol) và trietylamin (0,076 ml, 0,549 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,038 ml, 0,302 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,167 g, 97,4%).

Bước 5: Hợp chất 21899

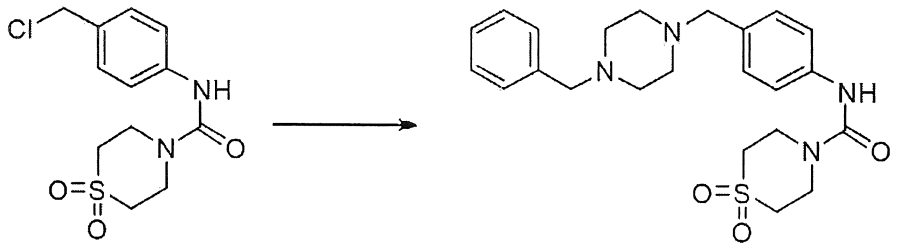


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,167 g, 0,267 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,191 g, 0,802 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu cam (0,064 g, 39,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,10 - 6,80 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz), 2,80 - 2,64 (m, 14H), 1,24 - 1,23 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 607,1 (M^+ + 1).

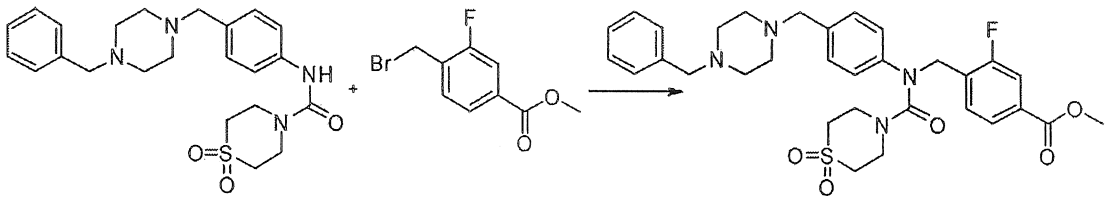
Ví dụ 359. Hợp chất 21900: N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



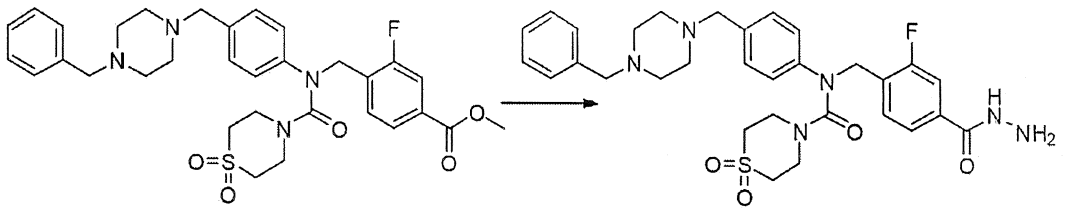
Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), 1-benzylpiperazin (0,582 g, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 dietylete (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,618 g, 84,6%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,618 g, 1,396 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,061 g, 1,536 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,379 g, 1,536 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,761 g, 89,5%).

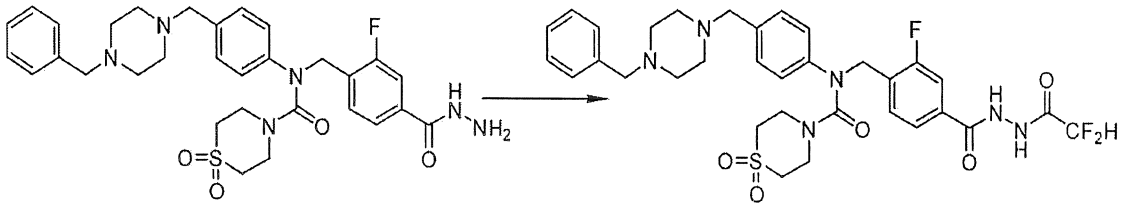
Bước 3: N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,400 g, 0,657 mmol) và hydrazin monohydrat (0,639 ml, 13,142 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 3 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và

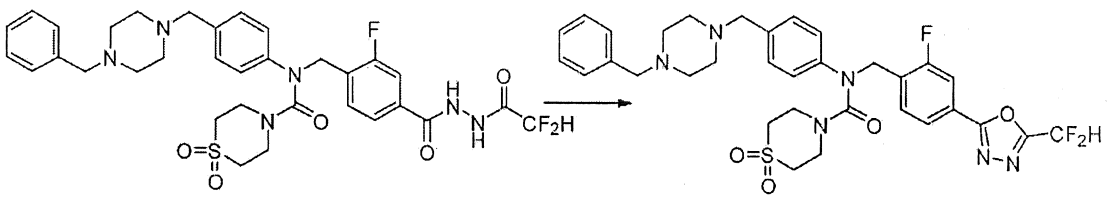
lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,300 g, 75,0%).

Bước 4: N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,246 mmol) và trietylamin (0,069 ml, 0,493 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,034 ml, 0,271 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,172 g, 101,6%).

Bước 5: Hợp chất 21900

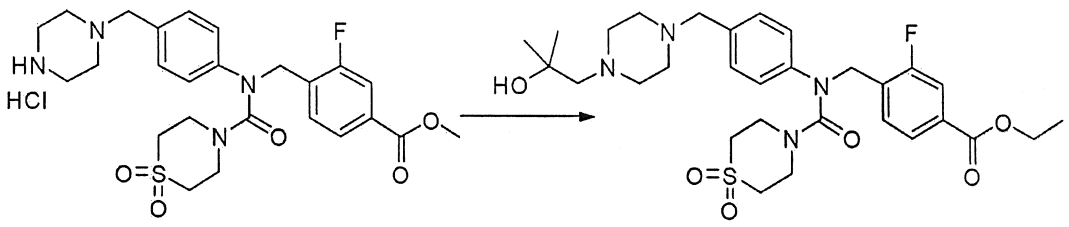


N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,172 g, 0,250 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,179 g, 0,751 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được hợp chất mong muốn, hợp chất này được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50-80%) để thu được N-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,070 g, 41,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 10,1, 1,6 Hz), 7,67 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,34 - 7,33 (m, 7H), 7,08 - 6,80 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,72 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz), 3,56 - 3,50 (m, 4H), 2,79 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz), 2,52 - 2,49 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 669,2 (M^+ + 1).

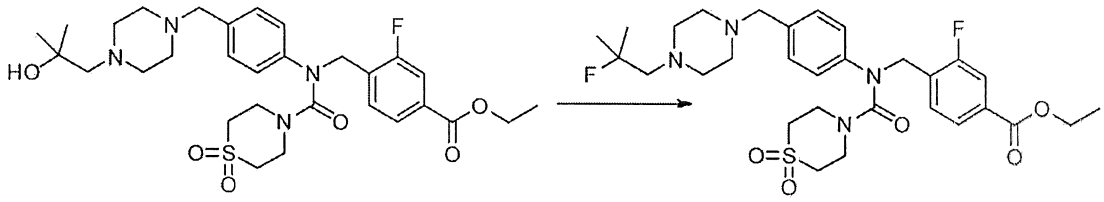
Ví dụ 360. Hợp chất 21901: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Etyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



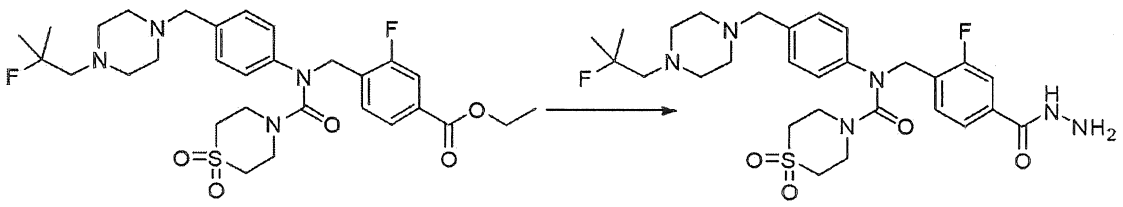
Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,250 g, 0,450 mmol), 2,2-dimetyloxiran (0,325 g, 4,504 mmol) và kali cacbonat (1,245 g, 9,008 mmol) trong etanol (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 110°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được etyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,247 g, 90,7%).

Bước 2: Etyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat



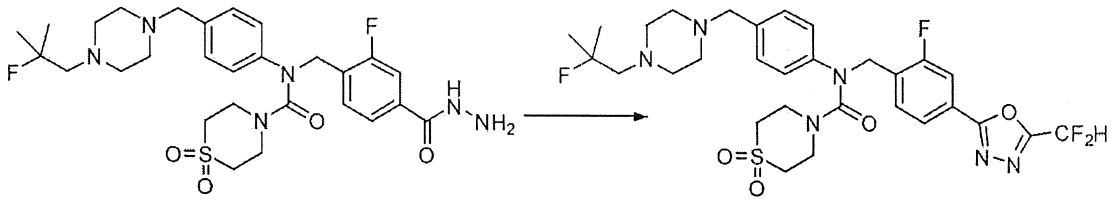
Dung dịch etyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,247 g, 0,408 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với dietylaminosunfua triflorua (DAST, 0,059 ml, 0,449 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Etyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,167 g, 67,4%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Etyl 3-flo-4-((N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)benzoat (0,167 g, 0,278 mmol) và hydrazin monohydrat (0,270 ml, 5,561 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 3 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,155 g, 82,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21901



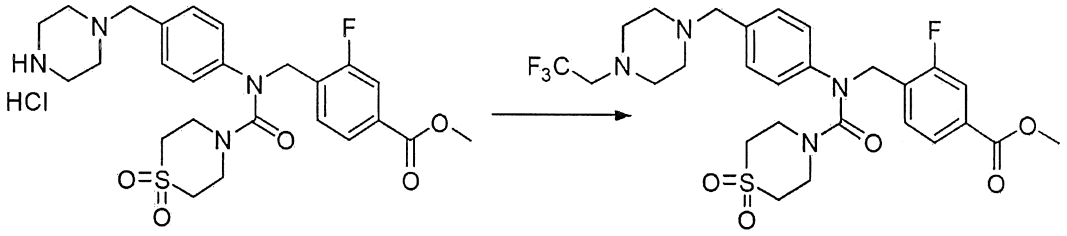
Dung dịch N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,140 g, 0,236 mmol) và trietylamin (0,066 ml, 0,472 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,032 ml, 0,260 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân

không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50-80%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,021 g, 13,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,09 - 6,80 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,52 (brs, 2H), 2,79 (s, 4H), 2,62 - 2,43 (m, 10H), 1,37 (d, 6H, J = 21,4 Hz); LRMS (ES) m/z 653,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 361. Hợp chất 21902: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

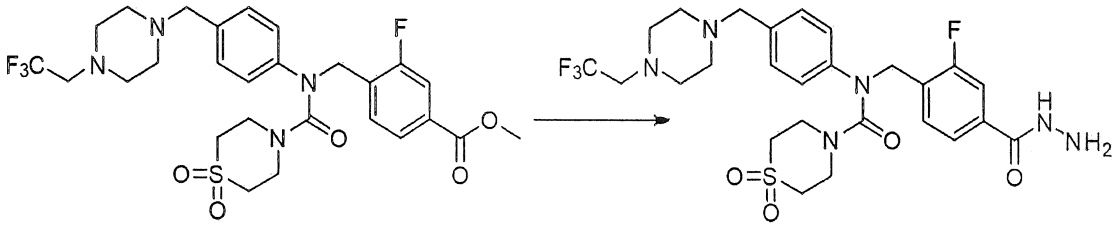
Bước 1: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,540 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansunfonat (0,138 g, 0,595 mmol) và xesi cacbonat (0,264 g, 0,811 mmol) trong axetonitril (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-((4-(2,2,2-

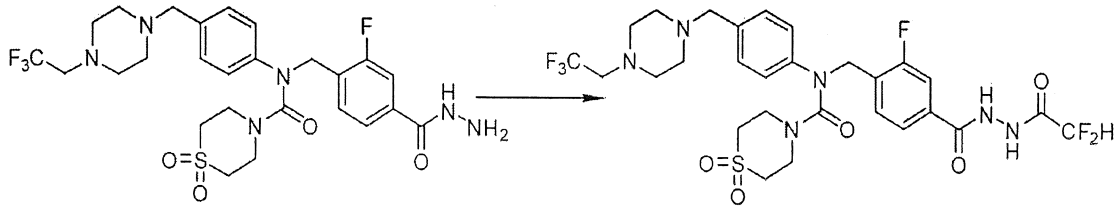
trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,213 g, 65,6%).

Bước 2: N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,213 g, 0,355 mmol) và hydrazin monohydrat (0,345 ml, 7,093 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 3 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,208 g, 97,7%, chất rắn màu trắng).

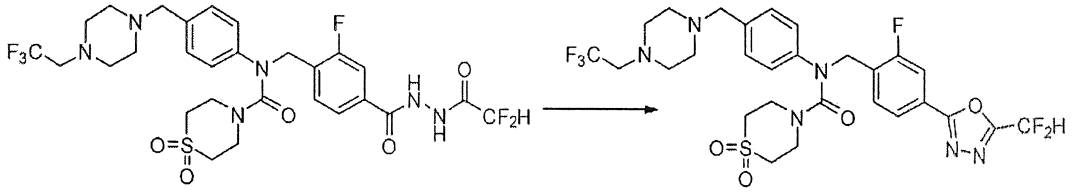
Bước 3: N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

(0,100 g, 0,166 mmol) và trietylamin (0,046 ml, 0,333 mmol) trong diclorometan (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,023 ml, 0,183 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,122 g, 108,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Hợp chất 21902



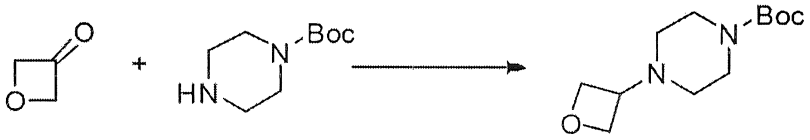
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,122 g, 0,180 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,129 g, 0,539 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50-100%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu cam (0,050 g, 42,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,3 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,10 - 6,80 (m, 3H),

4,92 (s, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,53 - 3,51 (m, 2H), 2,99 (q, 2H, J = 9,6 Hz), 2,80 - 2,73 (m, 8H), 2,50 (brs, 4H); LRMS (ES) m/z 661,1 (M^+ + 1).

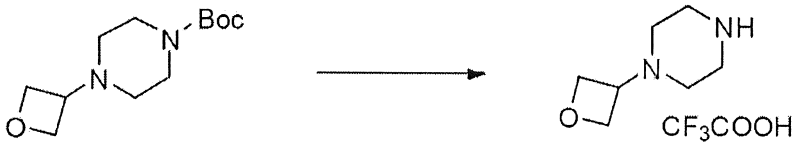
Ví dụ 362. Hợp chất 21905: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch oxetan-3-on (1,172 ml, 20,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (4,470 g, 24,000 mmol) trong 1,2-dicloroetan (80 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (6,782 g, 32,000 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được tert-butyl 4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (4,840 g, 99,9%).

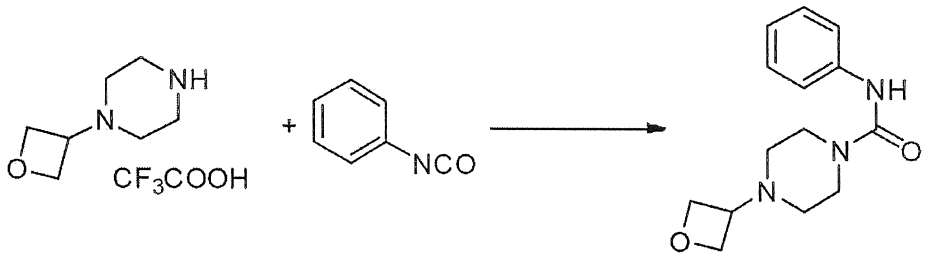
Bước 2: 1-(Oxetan-3-yl)piperazin 2,2,2-trifloaxetat



Dung dịch tert-butyl 4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxylat (4,840 g, 19,974 mmol) và axit trifloaxetic (15,295 ml, 199,736 mmol) trong diclorometan (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn

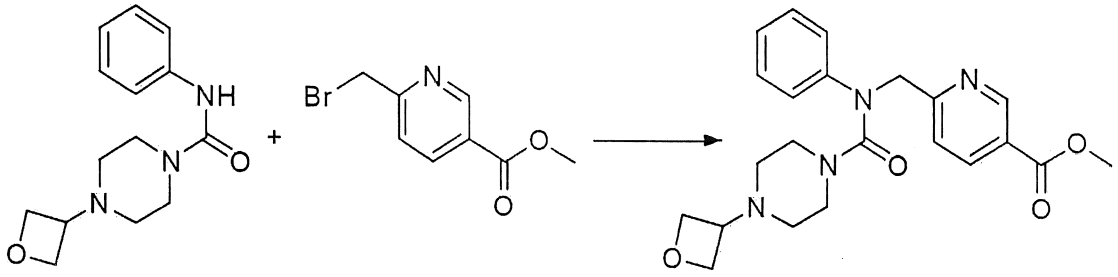
được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1-(oxetan-3-yl)piperazin 2,2,2-trifloaxetat, 5,110 g, 99,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: 4-(Oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Dung dịch 1-(oxetan-3-yl)piperazin 2,2,2-trifloaxetat (0,256 g, 1,000 mmol) và trietylamin (0,418 ml, 3,000 mmol) trong dietylete (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với isoxyanatobenzen (0,217 ml, 2,000 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được 4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,155 g, 59,3%).

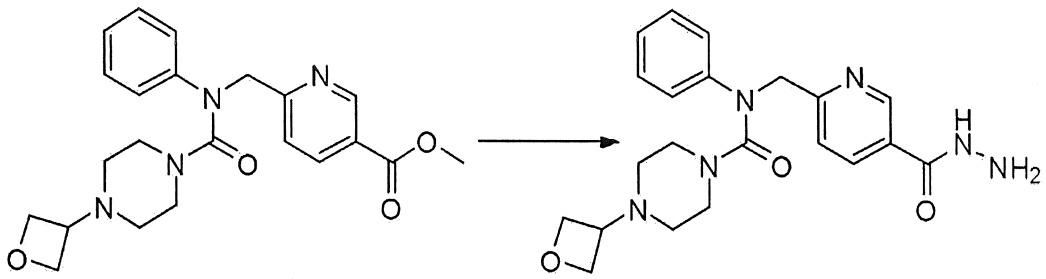
Bước 4: Metyl 6-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch 4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,155 g, 0,593 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,028 g, 0,712 mmol) trong tetrahydrofuran (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-

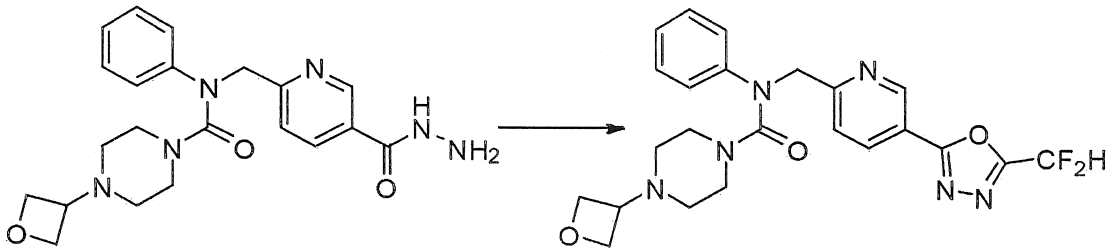
(bromometyl)nicotinat (0,136 g, 0,593 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 6-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,055 g, 22,5%).

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



Metyl 6-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,055 g, 0,133 mmol) và hydrazin monohydrat (0,130 ml, 2,665 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 75°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit, 0,054 g, 98,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: Hợp chất 21905

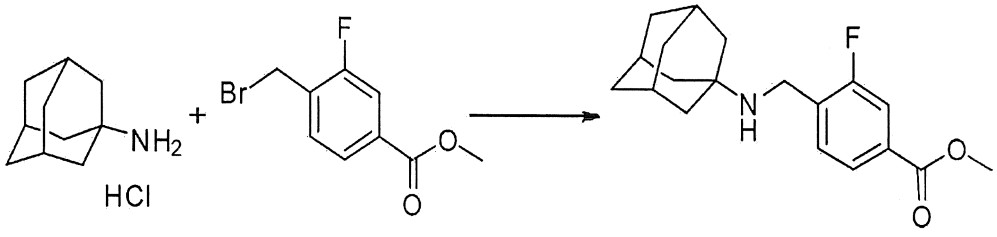


N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,054 g, 0,132 mmol), trietylamin (0,055 ml, 0,395 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,049 ml, 0,395 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,041 g, 65,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, 1H, J = 2,3, 0,9 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 4H), 3,40 (brs, 5H), 2,25 (brs, 4H); LRMS (ES) m/z 471,4 (M^+ + 1).

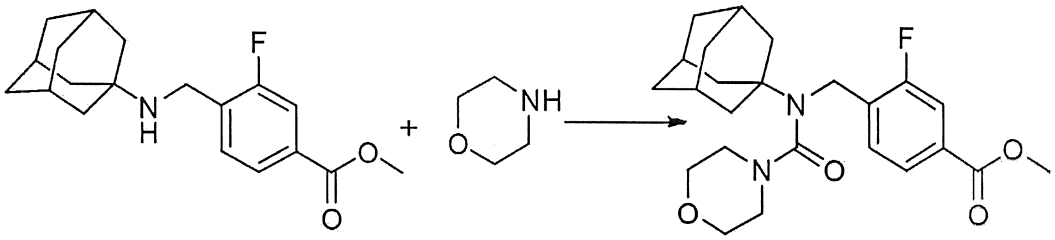
Ví dụ 363. Hợp chất 21910: N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-((((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)metyl)-3-flobenzoat



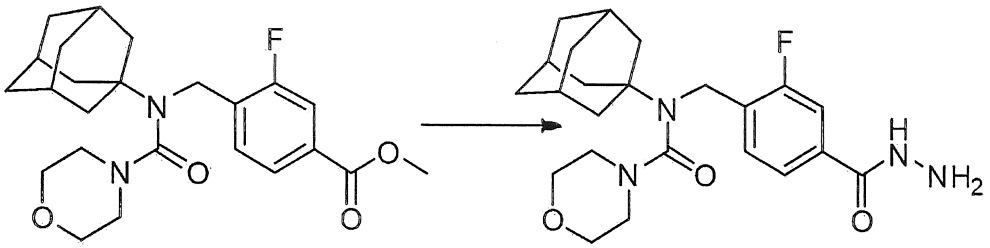
Dung dịch (3s,5s,7s)-adamantan-1-amin-hydroclorua (2,000 g, 10,689 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,905 g, 11,758 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (5,585 ml, 32,067 mmol) trong axetonitril (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 4-((((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,385 g, 40,8%).

Bước 2: Metyl 4-((N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



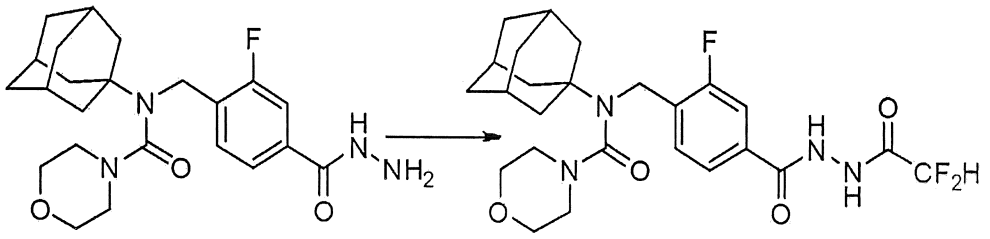
Dung dịch metyl 4-((((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,575 mmol), morpholin (0,143 ml, 1,654 mmol), triphosgen (0,234 g, 0,788 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,646 ml, 9,452 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 4-((N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,659 g, 97,1%).

Bước 3: N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 4-((N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,659 g, 1,530 mmol) và hydrazin monohydrat (0,744 ml, 15,300 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,587 g, 89,1%).

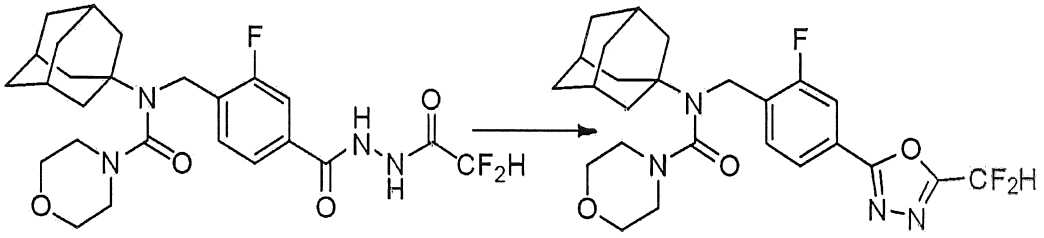
Bước 4: N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,268 g, 0,623 mmol) và trietylamin (0,174 ml, 1,246 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,077 ml, 0,623 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan,được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản

phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,275 g, 86,8%).

Bước 5: Hợp chất 21910

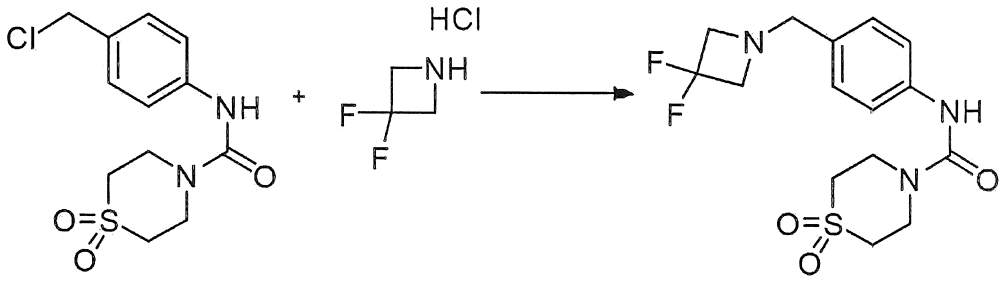


N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,268 g, 0,528 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,189 g, 0,791 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,038 g, 14,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,19 (s, 2H), 3,41 (q, 4H, J = 10,2, 7,6 Hz), 3,23 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,96 - 1,91 (m, 6H), 1,78 - 1,55 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 491,0 (M^+ + 1).

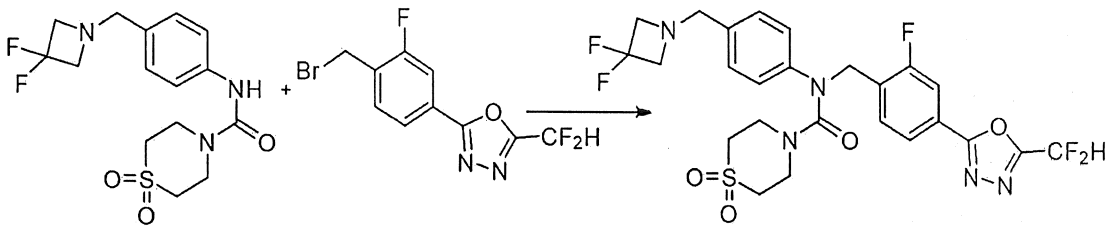
Ví dụ 364. Hợp chất 21914: N-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (0,428 g, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được N-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,338 g, 56,9%).

Bước 2: Hợp chất 21914



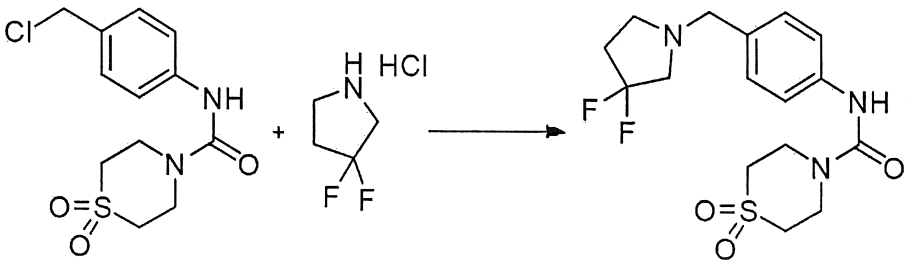
Dung dịch N-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,030 g, 0,083 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,004 g, 0,092 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,028 g, 0,092 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được N-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,007 g, 14,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,12 - 6,80 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,95 - 3,71 (m, 6H), 3,61 (t, 4H, J = 12,0 Hz), 2,79 (t, 4H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 586,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 365. Hợp chất 21915: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

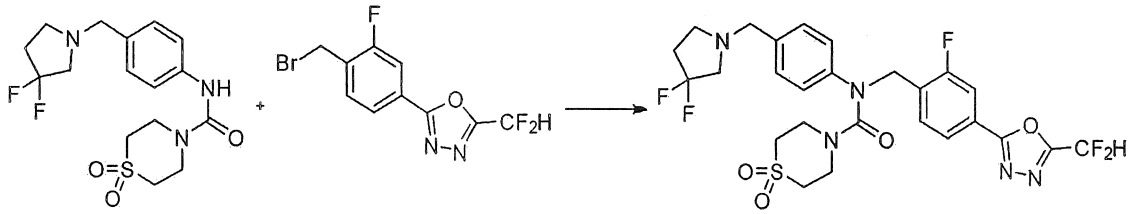
Bước 1: N-(4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (0,474 g, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để

thu được N-(4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,545 g, 88,4%).

Bước 2: Hợp chất 21915

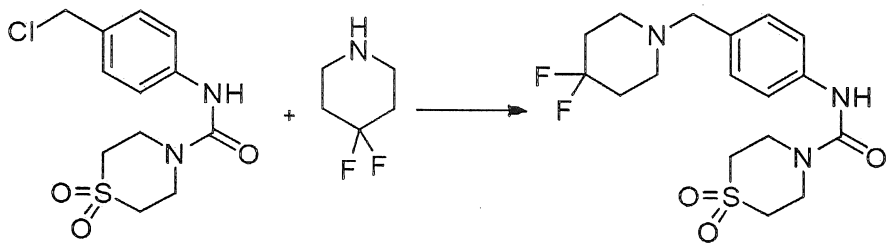


Dung dịch N-(4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,050 g, 0,134 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,006 g, 0,147 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,045 g, 0,147 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,065 g, 81,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,12 - 6,80 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 3,64 (brs, 2H), 2,91 - 2,89 (m, 2H), 2,81 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,76 (brs, 2H); LRMS (ES) m/z 600,3 (M^+ + 1).

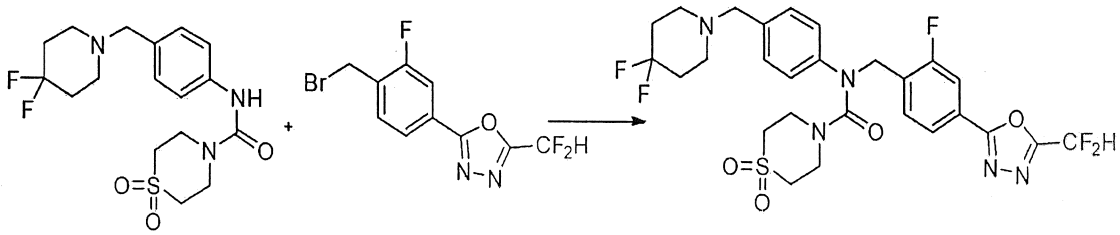
Ví dụ 366. Hợp chất 21916: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), 4,4-diflopiperidin (0,400 g, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được N-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,446 g, 69,7%).

Bước 2: Hợp chất 21916



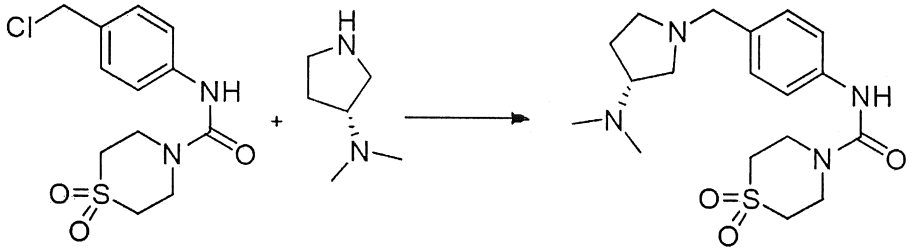
Dung dịch N-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,030 g, 0,077 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,003 g, 0,085 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,026 g, 0,085 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,038 g, 80,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,11 - 6,81 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 3,54 (s, 2H), 2,79 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,54 (s, 4H), 2,07 - 1,98 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 614,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 367. Hợp chất 21917: (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

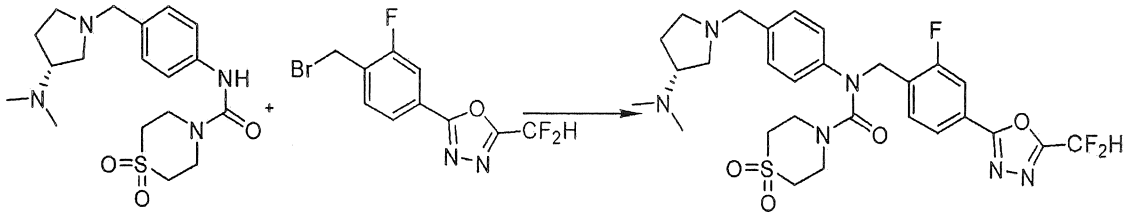
Bước 1: (R)-N-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), (R)-N,N-dimetylpyrolidin-3-amin (0,377 g, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để

thu được (R)-N-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,384 g, 61,1%).

Bước 2: Hợp chất 21917

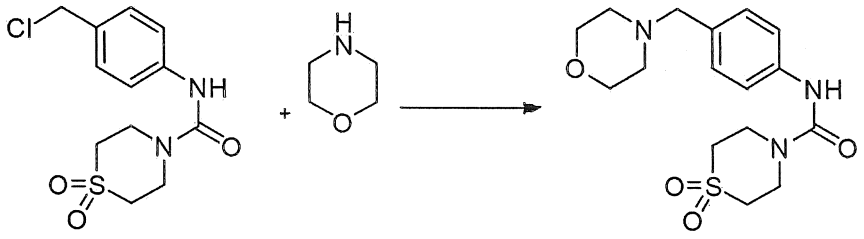


Dung dịch (R)-N-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,030 g, 0,079 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,003 g, 0,087 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,027 g, 0,087 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được (R)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-((3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,013 g, 27,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,09 - 6,80 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,73 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 3,59 (q, 2H, J = 16,7 Hz), 2,97 - 2,96 (m, 1H), 2,78 (t, 5H, J = 5,1 Hz), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,49 - 2,48 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,07 - 2,03 (m, 1H), 1,85 - 1,82 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 607,1 (M^+ + 1).

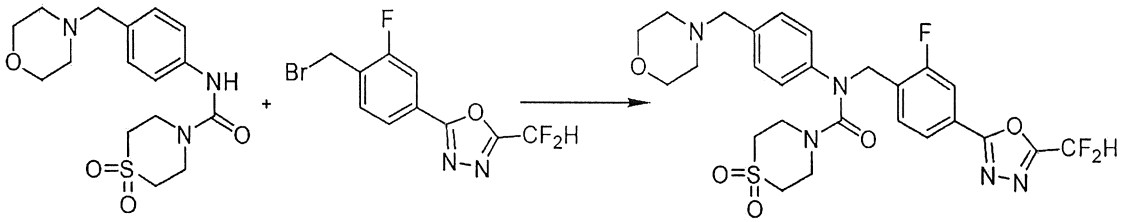
Ví dụ 368. Hợp chất 21918: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(morpholinometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(morpholinometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxid



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), morpholin (0,286 ml, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được N-(4-(morpholinometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxid dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,450 g, 77,1%).

Bước 2: Hợp chất 21918



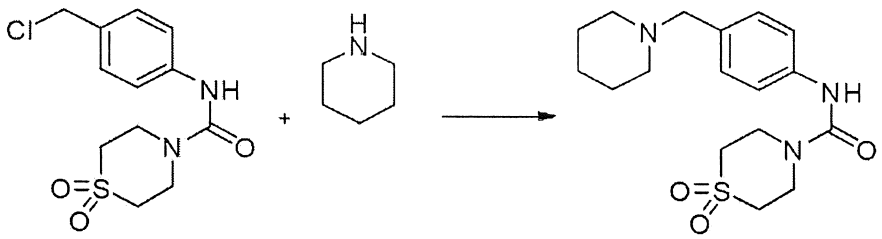
Dung dịch N-(4-(morpholinometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,030 g, 0,085 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,004 g, 0,093 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,029 g, 0,093 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô

bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(morpholinometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,022 g, 44,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,68 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,08 - 6,81 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 4H), 2,44 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 580,2 (M^+ + 1).

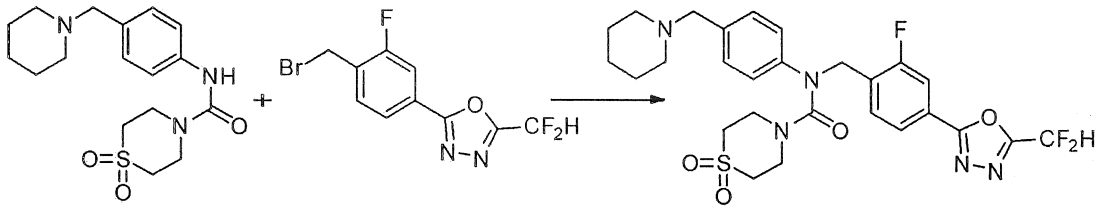
Ví dụ 369. Hợp chất 21919: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,500 g, 1,651 mmol), piperidin (0,326 ml, 3,303 mmol) và kali cacbonat (0,685 g, 4,954 mmol) trong axetonitril (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 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 được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được N-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,371 g, 63,9%).

Bước 2: Hợp chất 21919

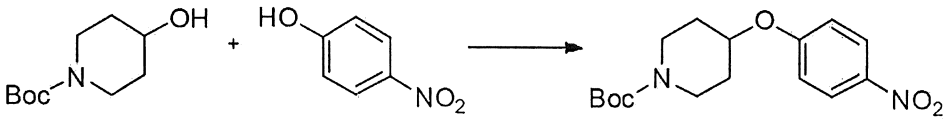


Dung dịch N-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,030 g, 0,085 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,004 g, 0,094 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,029 g, 0,094 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,018 g, 36,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 - 7,42 (m, 3H), 7,27 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,56 - 3,55 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,88 - 2,87 (m, 4H), 2,27 (brs, 4H), 1,48 - 1,45 (m, 4H), 1,37 - 1,36 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 578,3 (M^+ + 1).

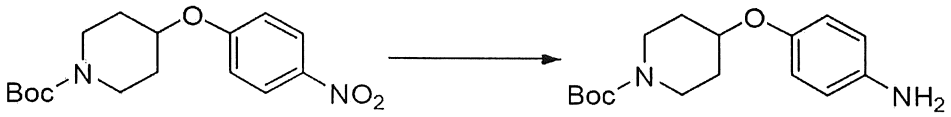
Ví dụ 370. Hợp chất 21924: N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Tert-butyl 4-(4-nitrophenoxy)piperidin-1-cacboxylat



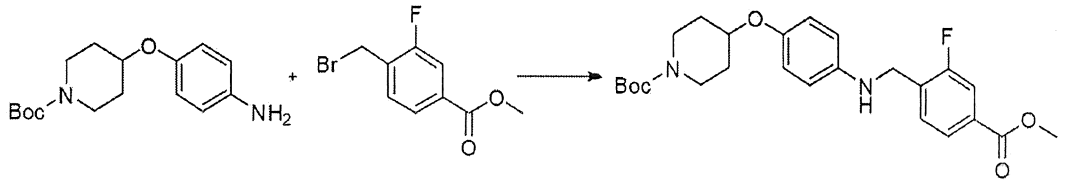
Dung dịch 4-nitrophenol (1,000 g, 7,189 mmol), tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (1,736 g, 8,626 mmol) và triphenylphosphin (2,263 g, 8,626 mmol) trong tetrahydrofuran (30 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với diisopropyl azodicacboxylat (DIAD, 1,698 ml, 8,626 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được tert-butyl 4-(4-nitrophenoxy)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,560 g, 67,3%).

Bước 2: Tert-butyl 4-(4-aminophenoxy)piperidin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-(4-nitrophenoxy)piperidin-1-cacboxylat (1,560 g, 4,839 mmol) trong etanol (100 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung nhỏ giọt từ từ Pd/C 10% (200 mg), được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 18 giờ, được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-(4-aminophenoxy)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu nâu (1,420 g, 100,4%).

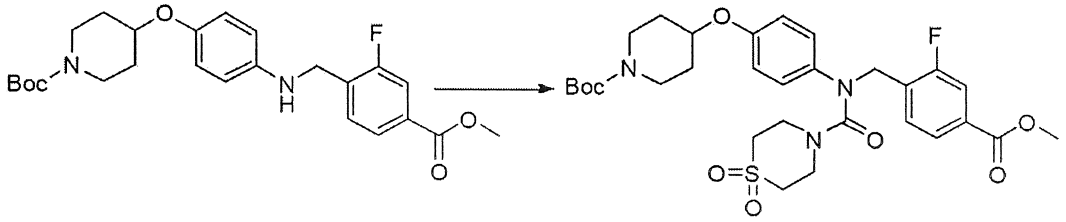
Bước 3: Tert-butyl 4-(4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)amino)phenoxy)piperidin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-(4-aminophenoxy)piperidin-1-cacboxylat (1,420 g, 4,857 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,204 g, 5,100 mmol) trong N,N-dimetylformamit (20 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,260 g, 5,100 mmol). Hỗn hợp phản ứng được

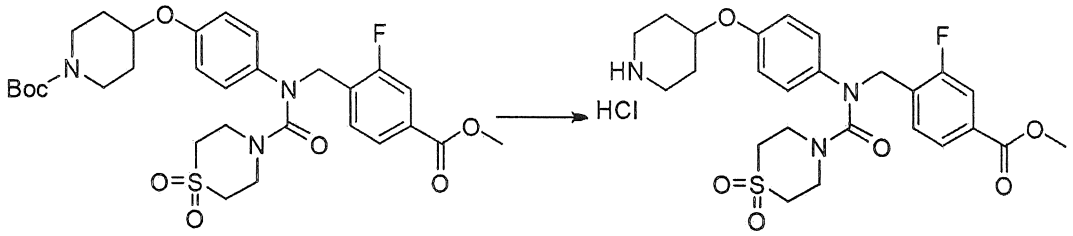
khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) để thu được tert-butyl 4-(4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)amino)phenoxy)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng (1,810 g, 81,3%).

Bước 4: Tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacboxylat



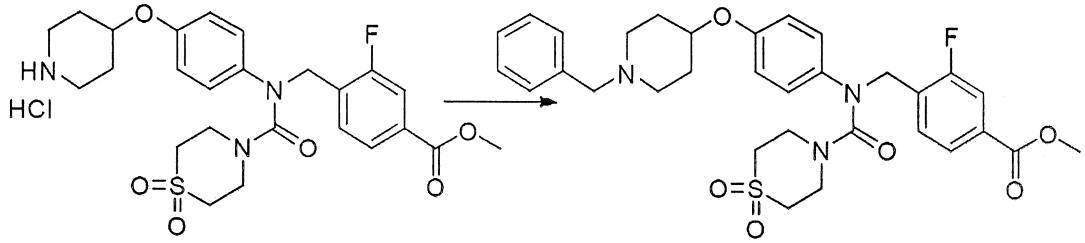
Dung dịch tert-butyl 4-(4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)amino)phenoxy)piperidin-1-cacboxylat (1,810 g, 3,947 mmol), triphosgen (0,586 g, 1,974 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,438 ml, 19,737 mmol) trong diclorometan (20 ml) được trộn ở 0°C với thiomorpholin 1,1-dioxit (0,587 g, 4,342 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,935 g, 38,2%).

Bước 5: Metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperidin-4-yloxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)phenoxy)piperidin-1-cacboxylat (0,935 g, 1,509 mmol) trong diclorometan (10 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 1,132 ml, 4,526 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperidin-4-yloxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (0,662 g, 78,9%).

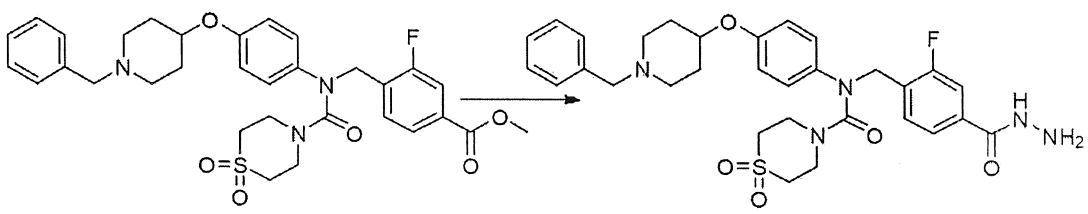
Bước 6: Metyl 4-((N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-((1,1-dioxido-N-(4-(piperidin-4-yloxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,540 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,540 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung benzandehit (0,082 ml, 0,809 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, được xử lý ở cùng nhiệt độ với natri triaxetoxyborohydrua (0,229 g, 1,079 mmol), được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản

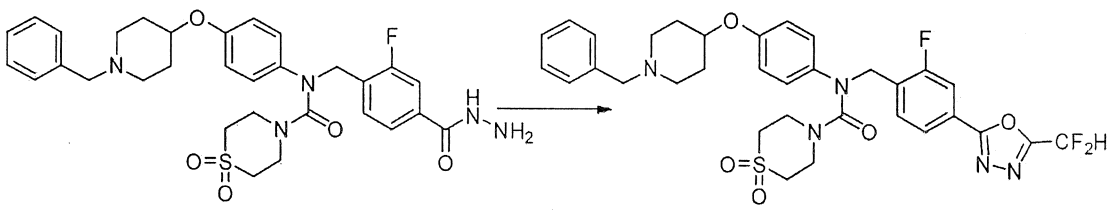
phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,329 g, 100,0%).

Bước 7: N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,329 g, 0,540 mmol) và hydrazin monohydrat (0,525 ml, 10,792 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,246 g, 74,8%, chất rắn màu trắng).

Bước 8: Hợp chất 21924



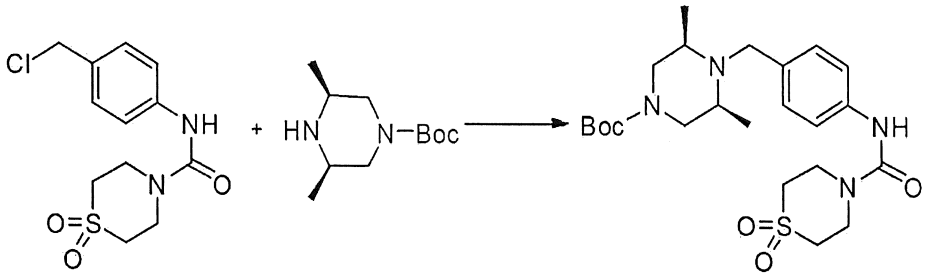
Dung dịch N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,328 mmol) và trietylamin (0,137 ml, 0,984 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn

ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,061 ml, 0,492 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-((1-benzylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,117 g, 53,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 - 7,30 (m, 5H), 7,06 - 6,80 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 4,33 (brs, 1H), 3,73 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,61 (brs, 2H), 2,79 (t, 6H, J = 5,0 Hz), 2,40 (brs, 2H), 2,12 - 2,07 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 670,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 371. Hợp chất 21925: N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

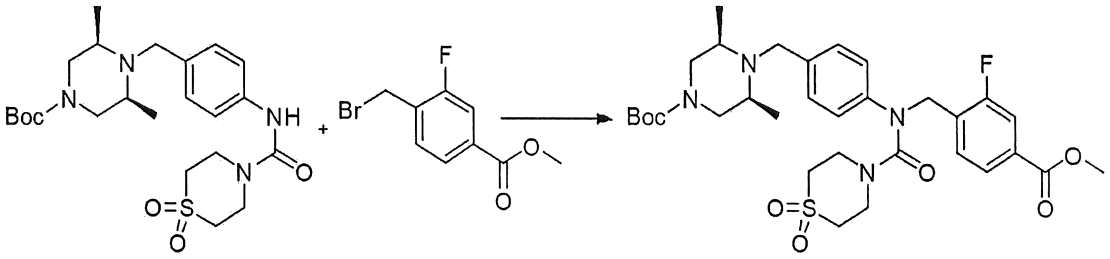
Bước 1: Tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



Dung dịch N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,303 mmol), tert-butyl (3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (1,416 g, 6,606 mmol) và kali cacbonat (1,369 g, 9,909 mmol) trong axetonitril (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó

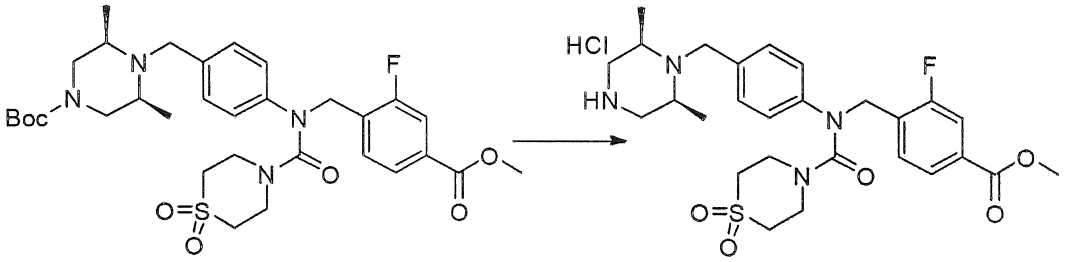
sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với dietylete (15 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng dietylete, và được sấy khô để thu được tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,580 g, 99,5%).

Bước 2: Tert-butyl (3R,5S)-4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



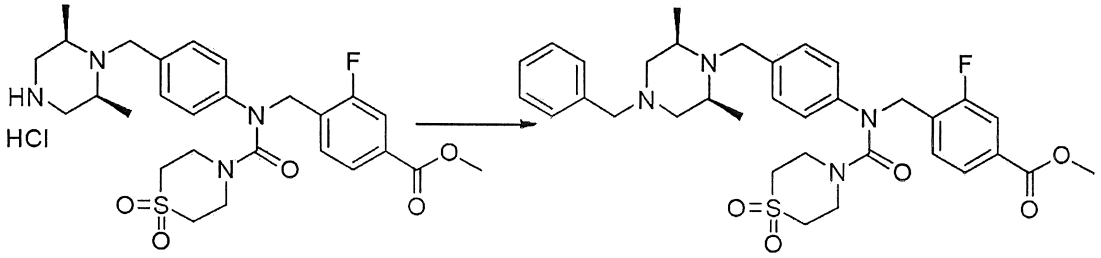
Dung dịch tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (2,000 g, 4,161 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,183 g, 4,577 mmol) trong N,N-dimetylformamit (100 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,131 g, 4,577 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được tert-butyl (3R,5S)-4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,980 g, 73,6%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl (3R,5S)-4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (1,980 g, 3,061 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 2,296 ml, 9,184 mmol) trong diclorometan (100 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được pha loãng với etyl axetat (100 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (1,730 g, 96,9%).

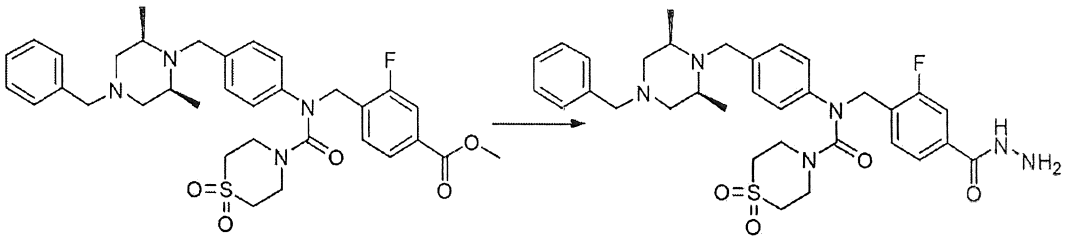
Bước 4: Metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Benzandehit (0,078 ml, 0,772 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,514 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,090 ml, 0,514 mmol) trong diclorometan (5 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 natri triaxetoxyborohydrua (0,218 g, 1,029 mmol) và được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi

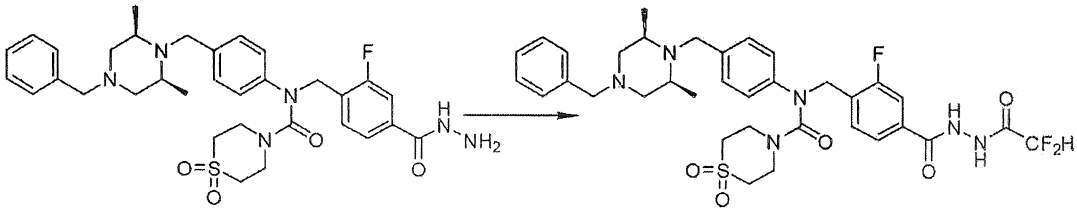
qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,279 g, 85,2%).

Bước 5: N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



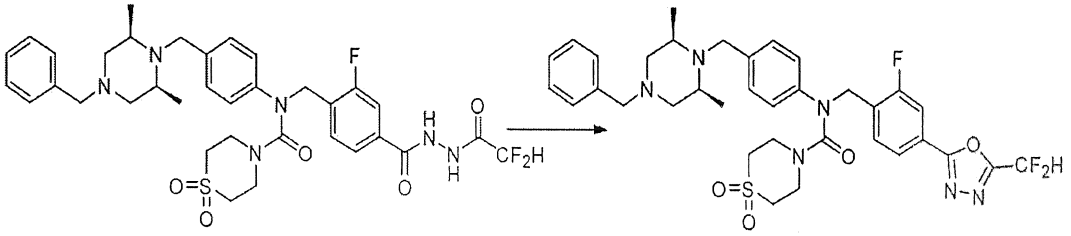
Metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,279 g, 0,438 mmol) và hydrazin monohydrat (0,426 ml, 8,763 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,249 g, 89,2%, chất rắn màu trắng).

Bước 6: N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,314 mmol) và trietylamin (0,131 ml, 0,942 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,059 ml, 0,471 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,117 g, 52,1%).

Bước 7: Hợp chất 21925



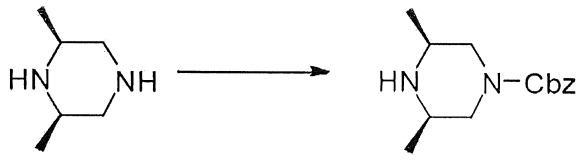
N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,140 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,100 g, 0,420 mmol) trong tetrahydrofuran (4 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm

được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được N-(4-(((2R,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,069 g, 70,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (t, 1H, J = 51,3 Hz), 7,35 - 7,20 (m, 9H), 4,89 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,84 (s, 4H), 2,64 - 2,62 (m, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 2H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 0,85 (d, 6H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 697,4 (M^+ + 1).

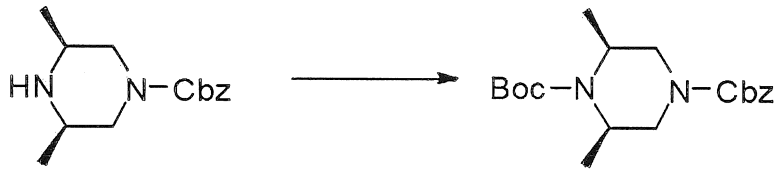
Ví dụ 372. Hợp chất 21926: N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Benzyl (3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



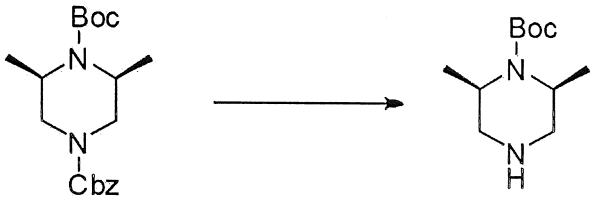
Dung dịch (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin (10,000 g, 87,573 mmol) và trietylamin (18,309 ml, 131,360 mmol) trong diclorometan (300 ml) được trộn ở 0°C với benzyl cloroformat (13,752 ml, 96,331 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, dung dịch kali bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Benzyl (3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (11,000 g, 50,6%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 2: 4-Benzyl 1-(tert-butyl) (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1,4-dicacboxylat



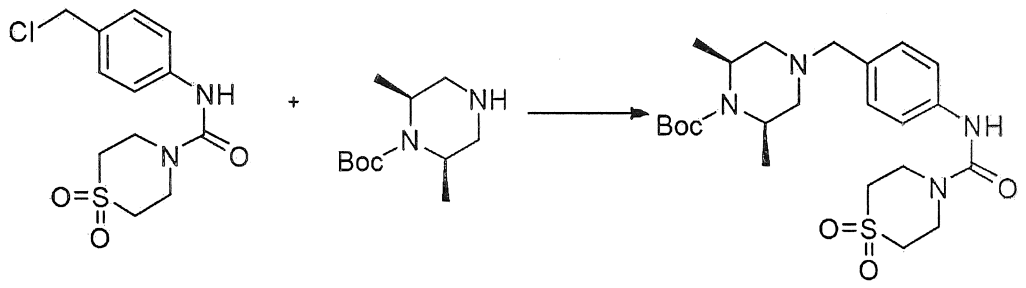
Dung dịch benzyl (3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (11,000 g, 44,296 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (10,634 g, 48,725 mmol) và trietylamin (9,261 ml, 66,444 mmol) trong diclorometan (300 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) để thu được 4-benzyl 1-(tert-butyl) (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1,4-dicacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (6,350 g, 41,2%).

Bước 3: Tert-butyl (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



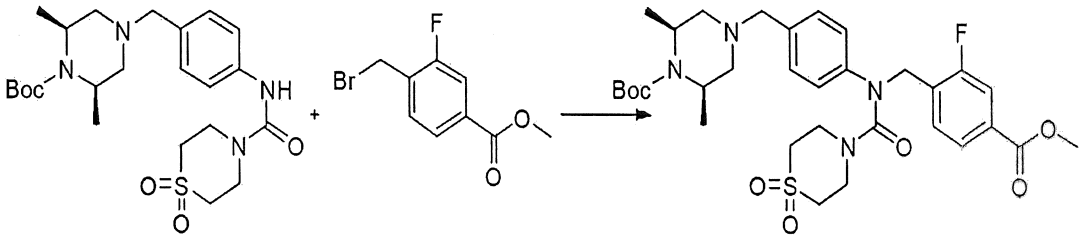
Dung dịch 4-benzyl 1-(tert-butyl) (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1,4-dicacboxylat (6,350 g, 18,224 mmol) trong etanol (150 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung nhỏ giọt từ từ Pd/C 10% (1 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ suung ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 17 giờ, được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tert-butyl (2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,820 g, 97,8%, dầu màu vàng).

Bước 4: Tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



N-(4-(clorometyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,303 mmol), tert-butyl (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (1,062 g, 4,954 mmol) và kali cacbonat (1,369 g, 9,909 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (20 ml) và tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,950 g, 99,6%).

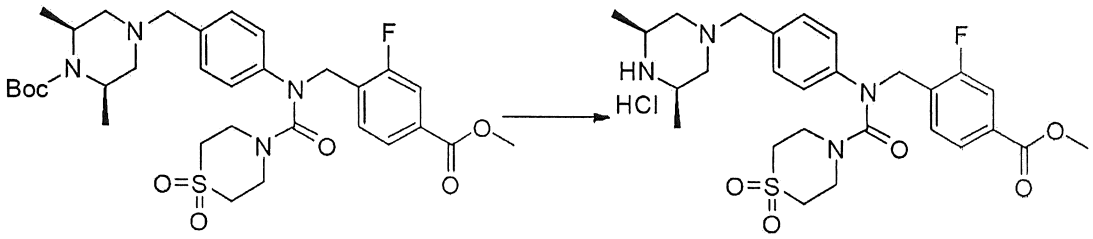
Bước 5: Tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (1,450 g, 3,017 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,133 g, 3,319 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-

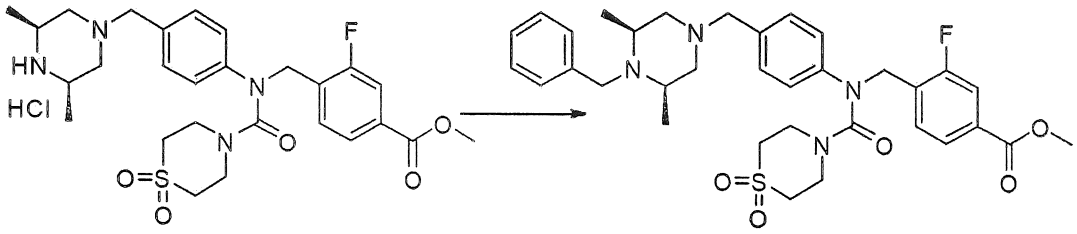
flobenzoat (0,820 g, 3,319 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (1,950 g, 99,9%).

Bước 6: Metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



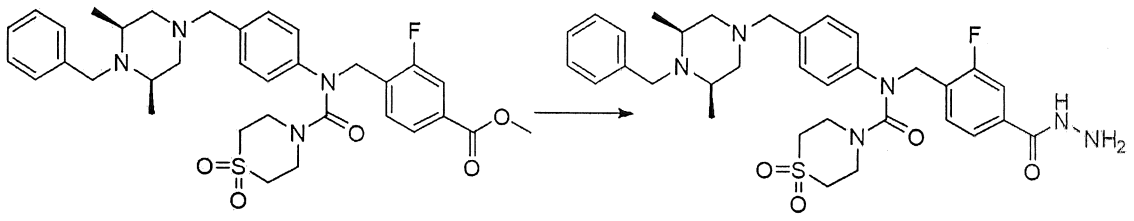
Dung dịch tert-butyl (2S,6R)-4-(4-(N-(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-cacboxylat (1,950 g, 3,015 mmol) và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 3,769 ml, 15,075 mmol) trong diclorometan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ và tiếp đó khuấy bổ sung trong 17 giờ ở cùng nhiệt độ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được pha loãng với etyl axetat (20 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,650 g, 93,9%).

Bước 7: Metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,514 mmol), (bromometyl)benzen (0,067 ml, 0,566 mmol) và kali cacbonat (0,213 g, 1,543 mmol) trong axetonitril (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) để thu được metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,120 g, 36,6%).

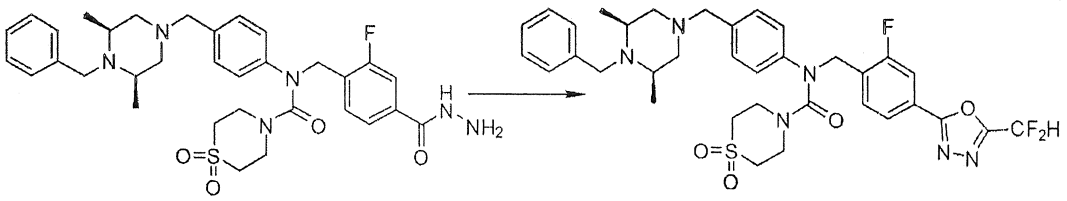
Bước 8: N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,120 g, 0,188 mmol) và hydrazin monohydrat (0,183 ml, 3,769 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và

lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,122 g, 101,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 9: Hợp chất 21926

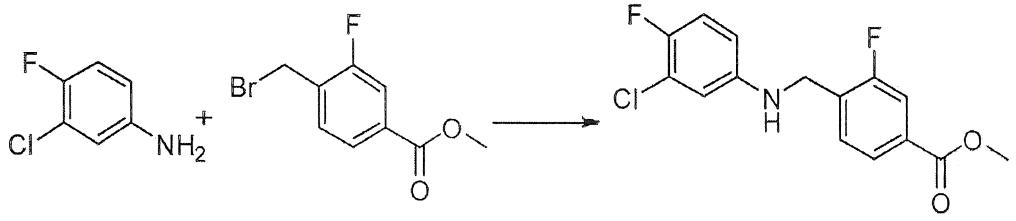


Anhydrit 2,2-difloaxetic (0,032 ml, 0,259 mmol) được thêm vào dung dịch N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,110 g, 0,173 mmol) và trietylamin (0,072 ml, 0,518 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(((3S,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,038 g, 31,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 10,0, 1,6 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 - 7,30 (m, 5H), 7,06 - 6,80 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 4,33 (brs, 1H), 3,73 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,61 (brs, 2H), 2,79 (t, 6H, J = 5,0 Hz), 2,40 (brs, 2H), 2,12 - 2,07 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 670,0 (M^+ + 1).

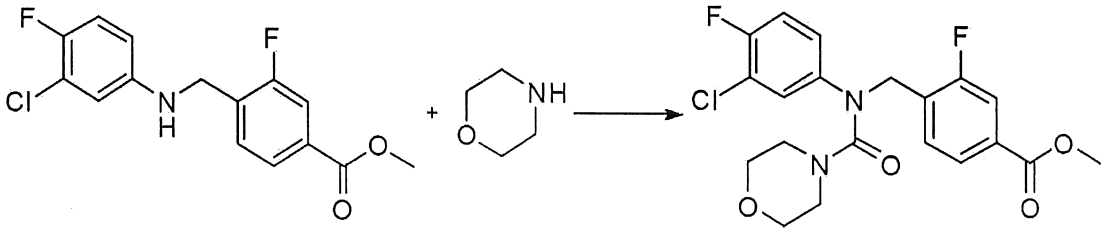
Ví dụ 373. Hợp chất 21929: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch 3-cloro-4-floanilin (0,500 g, 3,435 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,934 g, 3,779 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,197 ml, 6,870 mmol) trong axetonitril (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu cam (0,943 g, 88,1%).

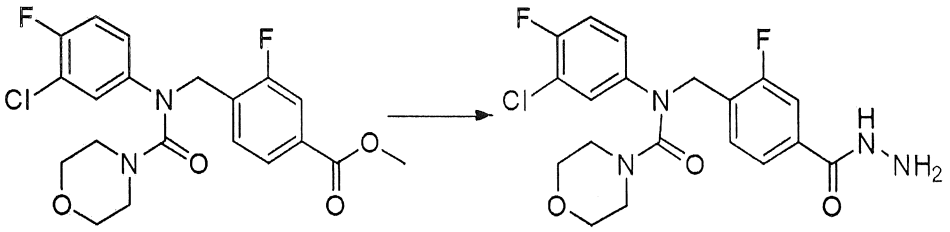
Bước 2: Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Triphosgen (0,449 g, 1,513 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-(((3-cloro-4-flophenyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,943 g, 3,025 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,162 ml, 18,151 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở nhiệt độ phòng với morpholin (0,275 ml, 3,177 mmol) và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân

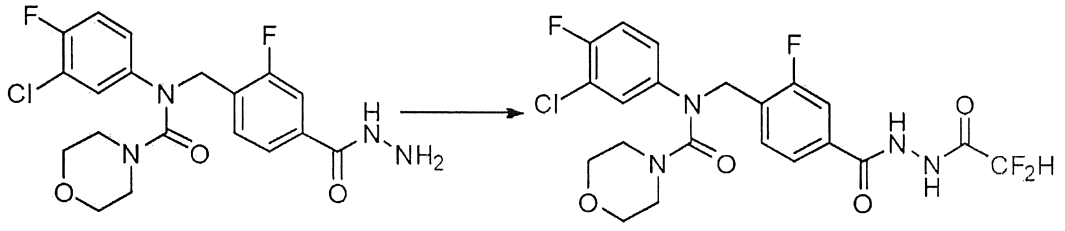
không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng dầu không màu (0,802 g, 62,4%).

Bước 3: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



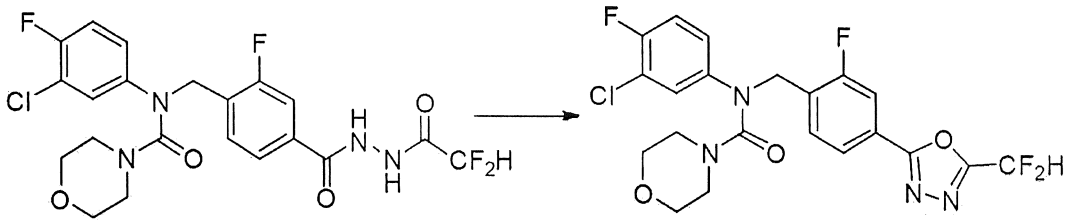
Metyl 4-((N-(3-cloro-4-flophenyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,802 g, 1,887 mmol) và hydrazin monohydrat (0,917 ml, 18,869 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,687 g, 85,7%).

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



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,321 g, 0,756 mmol) và trietylamin (0,211 ml, 1,511 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,094 ml, 0,756 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,287 g, 75,5%).

Bước 5: Hợp chất 21929

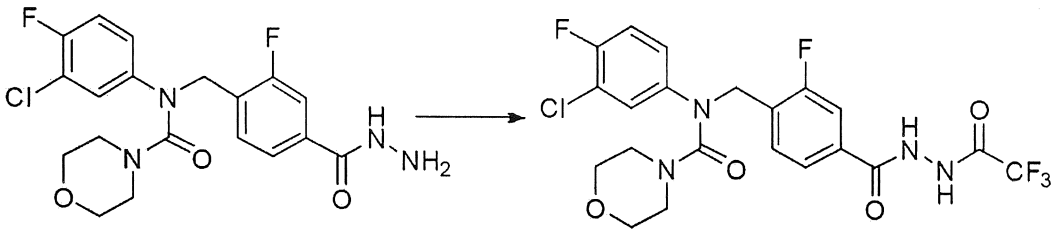


N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,034 g, 0,068 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,024 g, 0,101 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,006 g, 18,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 6,4, 2,6 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,08 - 6,78 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,53 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,27 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 485,0 (M^+ + 1).

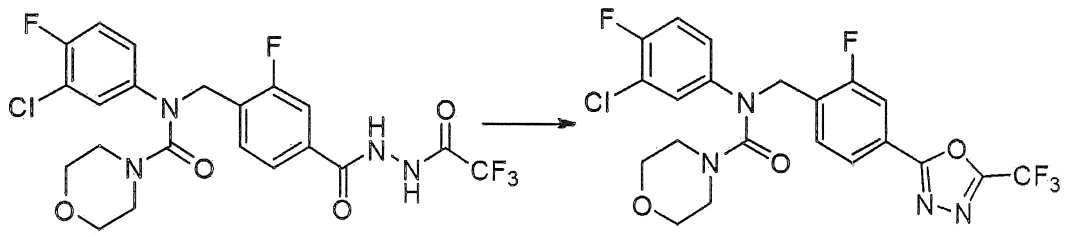
Ví dụ 374. Hợp chất 21930: N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

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



Dung dịch N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,321 g, 0,756 mmol) và trietylamin (0,211 ml, 1,511 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,107 ml, 0,756 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,286 g, 72,7%).

Bước 2: Hợp chất 21930

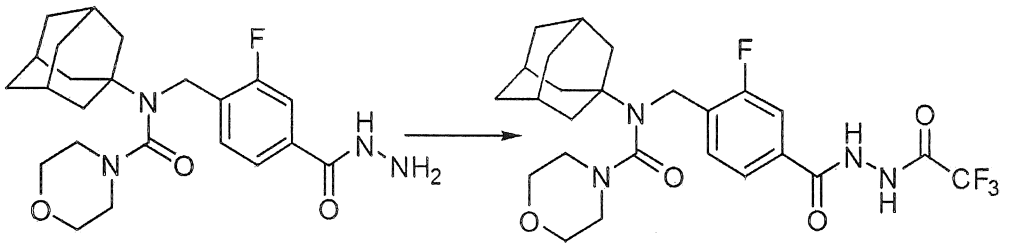


N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,321 g, 0,616 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,220 g, 0,924 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được N-(3-cloro-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,121 g, 38,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J = 6,4, 2,3 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (ddd, 1H, J = 8,6, 4,2, 2,1 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,53 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,26 (t, 4H, J = 4,7 Hz); LRMS (ES) m/z 503,1 (M^+ + 1).

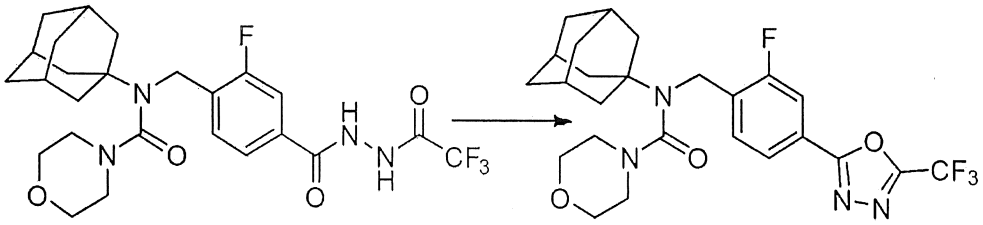
Ví dụ 375. Hợp chất 21931: N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,268 g, 0,623 mmol) và trietylamin (0,174 ml, 1,246 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,088 ml, 0,623 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,258 g, 78,6%).

Bước 2: Hợp chất 21931



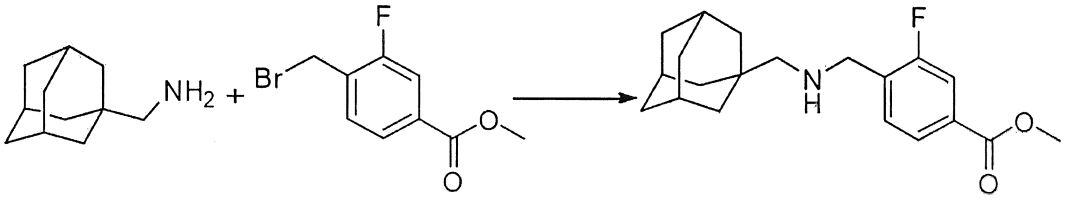
N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,268 g, 0,510 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,182 g, 0,764 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản

phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được N-((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,124 g, 47,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, 2H, J = 13,6, 8,9 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,20 (s, 2H), 3,42 (s, 4H), 3,24 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,75 - 1,62 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 509,4 (M^+ + 1).

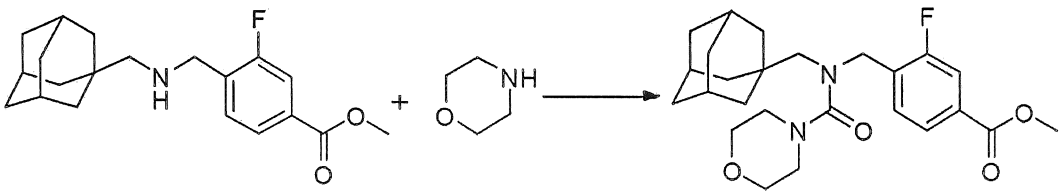
Ví dụ 376. Hợp chất 21932: N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: Metyl 4-(((((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)-3-flobenzoat



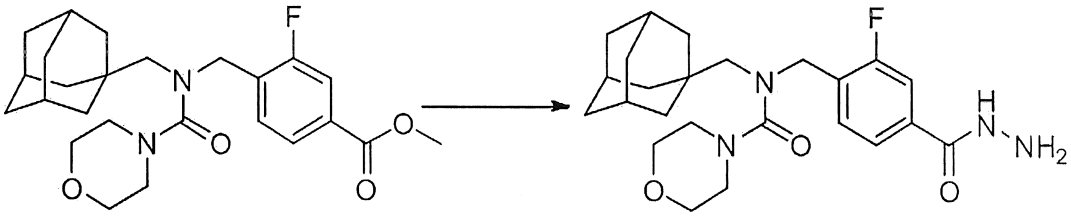
Dung dịch ((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metanamin (1,500 g, 9,076 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,466 g, 9,983 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,162 ml, 18,151 mmol) trong axetonitril (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) để thu được metyl 4-(((((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (2,474 g, 82,3%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Triphosgen (0,224 g, 0,754 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-(((((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)amino)metyl)-3-flobenzoat (0,500 g, 1,509 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,577 ml, 9,052 mmol) trong diclorometan (10 ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý với morpholin (0,137 ml, 1,584 mmol) và được khuấy bổ sung trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được metyl 4-((N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,559 g, 83,3%).

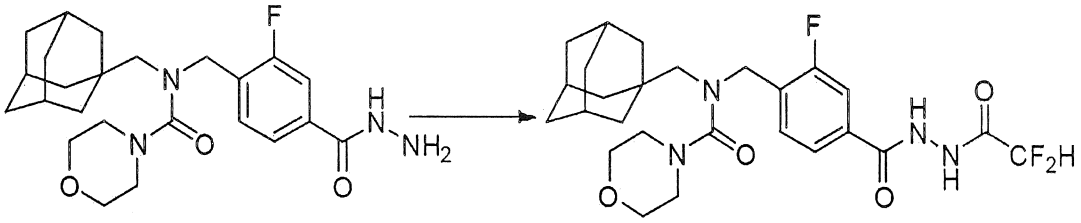
Bước 3: N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Metyl 4-((N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)morpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,559 g, 1,257 mmol) và hydrazin monohydrat (0,611 ml, 12,566 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong

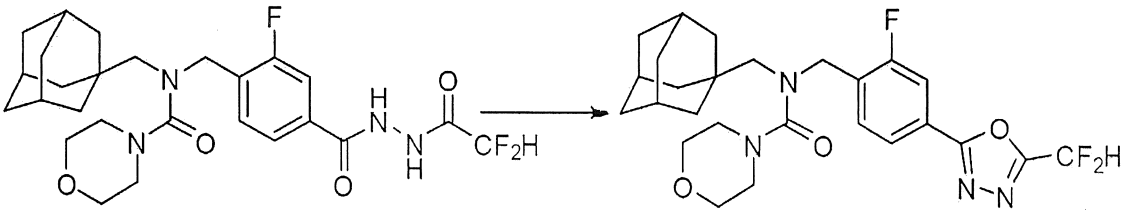
chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,475 g, 85,1%).

Bước 4: N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,313 g, 0,703 mmol) và trietylamin (0,196 ml, 1,406 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,087 ml, 0,703 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,274 g, 74,6%).

Bước 5: Hợp chất 21932



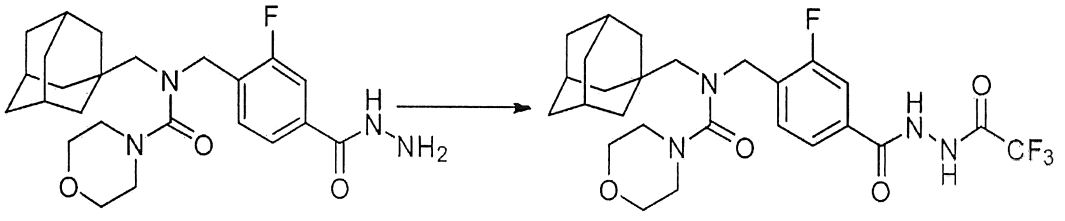
N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,313 g, 0,598 mmol) và 1-

methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,214 g, 0,897 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,096 g, 31,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,58 (s, 2H), 3,72 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 3,33 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,96 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,74 (d, 3H, J = 12,5 Hz), 1,64 (d, 3H, J = 12,7 Hz), 1,53 (d, 6H, J = 2,7 Hz); LRMS (ES) m/z 505,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 377. Hợp chất 21933: N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit

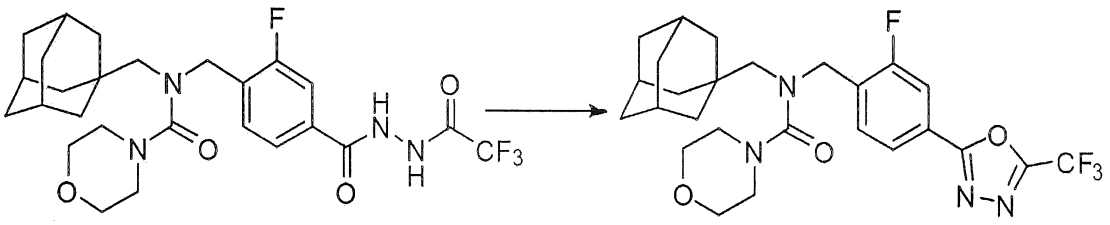
Bước 1: N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,313 g, 0,703 mmol) và trietylamin (0,196 ml, 1,406 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với anhydrit trifloaxetic (0,099 ml, 0,703 mmol) và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được

sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng dầu không màu (0,251 g, 65,9%).

Bước 2: Hợp chất 21933

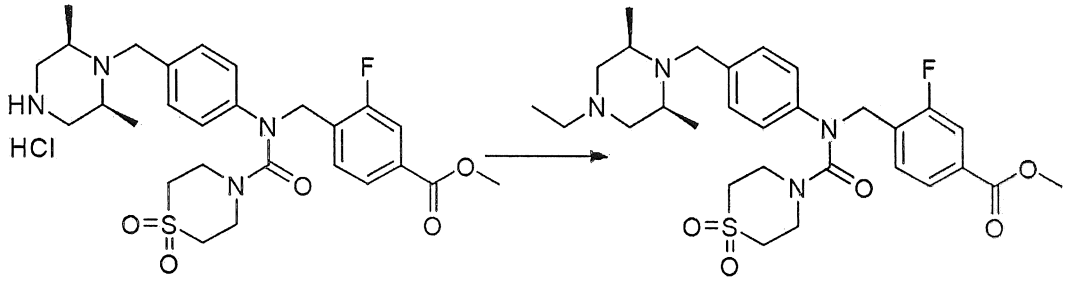


N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit (0,313 g, 0,578 mmol) và 1-methoxy-N-trietylamoniosunfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,207 g, 0,867 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được N-(((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)metyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng bọt màu trắng (0,105 g, 34,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,43 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,72 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 3,33 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,97 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,74 (d, 3H, J = 12,5 Hz), 1,64 (d, 3H, J = 12,3 Hz), 1,54 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 522,5 (M^+ + 1).

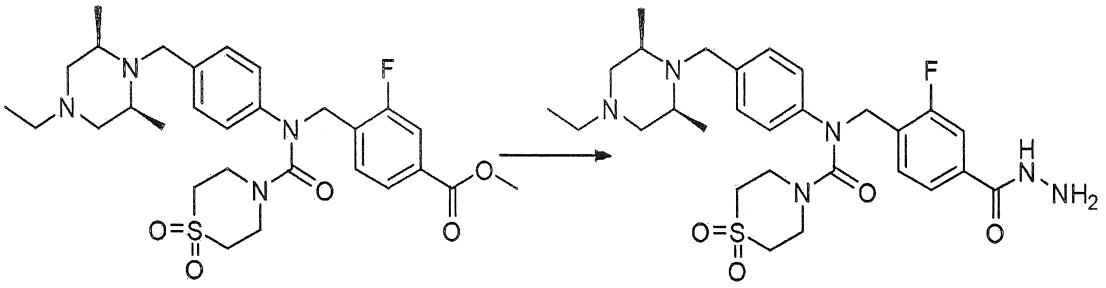
Ví dụ 378. Hợp chất 21934: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



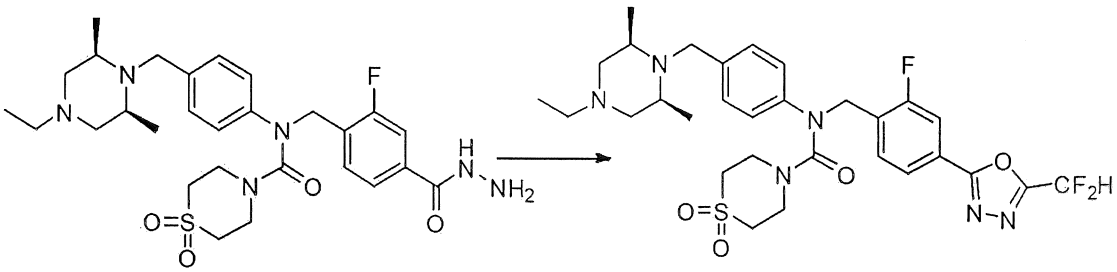
Axetandehit (0,034 g, 0,772 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,514 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,090 ml, 0,514 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở cùng nhiệt độ với natri triaxetoxyborohydrua (0,218 g, 1,029 mmol) và được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,094 g, 31,8%).

Bước 2: N-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,094 g, 0,164 mmol) và hydrazin monohydrat (0,159 ml, 3,271 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,090 g, 95,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 21934



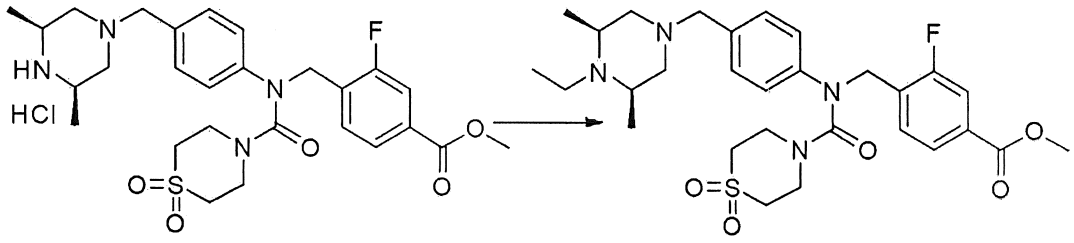
Dung dịch N-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,085 g, 0,148 mmol) và trietylamin (0,062 ml, 0,444 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,222 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa

frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(((2R,6S)-4-etyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,047 g, 50,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,07 - 6,80 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,73 - 3,72 (m, 4H), 3,12 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 3,01 - 3,00 (m, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 6H), 2,18 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,32 - 1,26 (m, 3H), 1,03 (d, 6H, J = 6,2 Hz); LRMS (ES) m/z 635,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 379. Hợp chất 21935: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

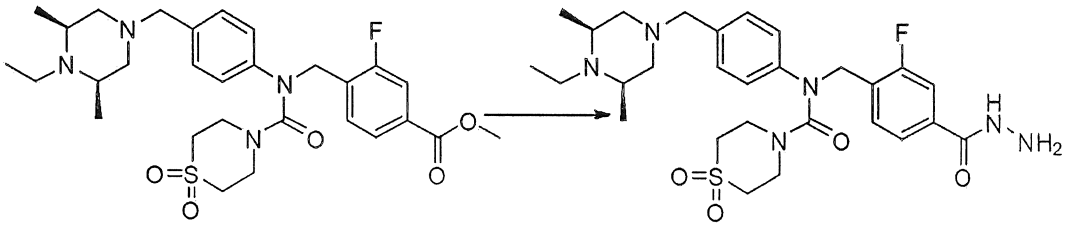
Bước 1: Metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,300 g, 0,514 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,090 ml, 0,514 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung axetandehit (0,034 g, 0,772 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, được xử lý ở cùng nhiệt độ với natri triaxetoxyborohydrua (0,218 g, 1,029 mmol) và được khuấy bổ sung trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua

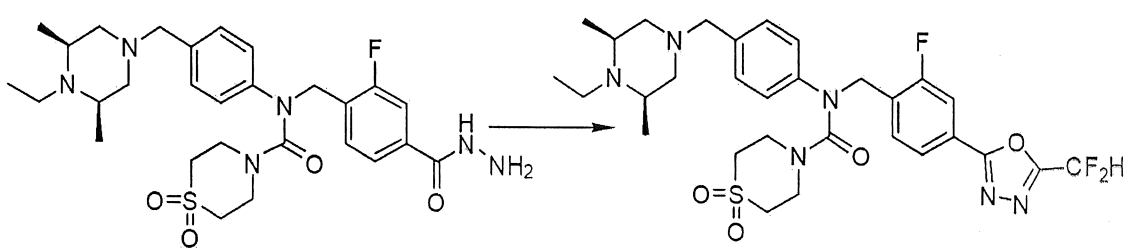
nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,159 g, 53,8%).

Bước 2: N-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Metyl 4-((N-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,159 g, 0,277 mmol) và hydrazin monohydrat (0,269 ml, 5,533 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, N-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,155 g, 97,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Hợp chất 21935

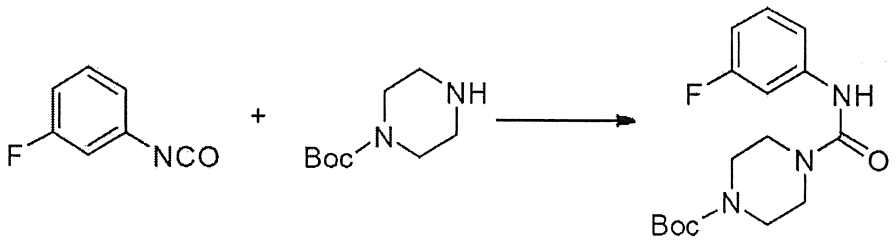


Dung dịch N-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,261 mmol) và trietylamin (0,109 ml, 0,783 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với anhydrit 2,2-difloaxetic (0,049 ml, 0,391 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(((3S,5R)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,032 g, 19,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,77 - 7,72 (m, 3H), 7,28 - 7,22 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,32 (s, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,75 - 2,74 (m, 2H), 2,56 - 2,54 (m, 4H), 1,67 (t, 2H, J = 10,5 Hz), 0,90 (d, 6H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 635,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 380. Hợp chất 21936: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

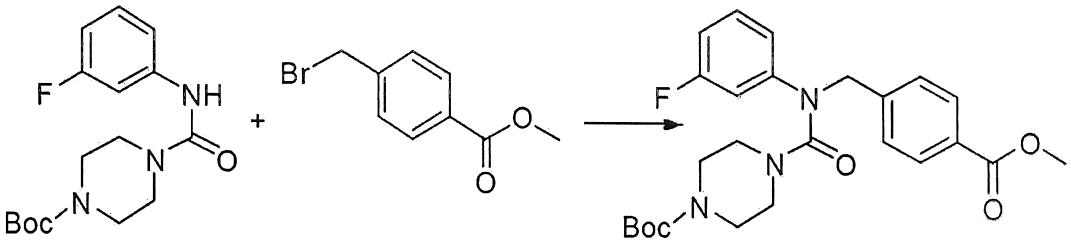
Bước 1: Tert-Butyl 4-((3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch 1-flo-3-isoxyanatobenzen (0,453 ml, 4,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,745 g, 4,000 mmol) trong dietylete (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn

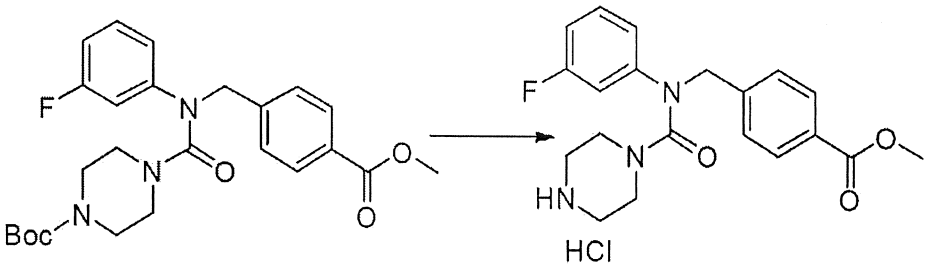
được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-((3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 1,292 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tert-Butyl 4-((3-flophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,541 g, 1,674 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,100 g, 2,510 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,422 g, 1,841 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((3-flophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,317 g, 40,2%).

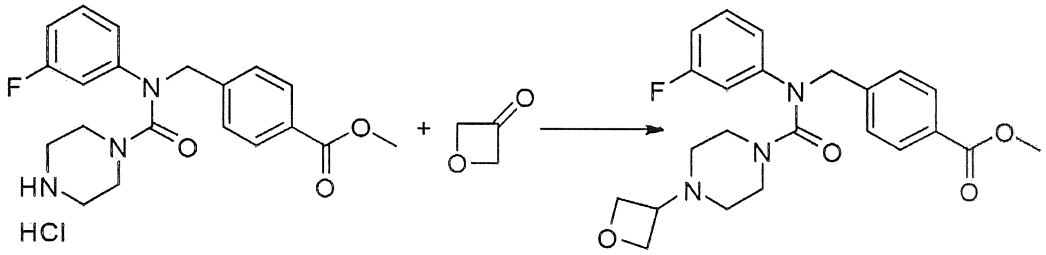
Bước 3: Metyl 4-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((3-flophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,317 g, 0,672 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,672 ml, 2,689 mmol)

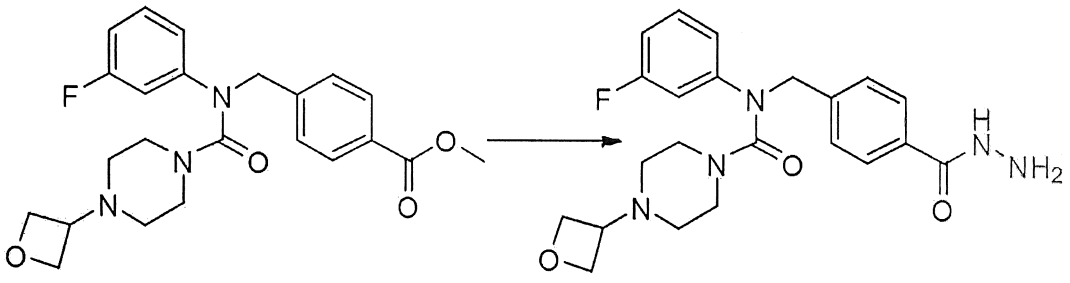
trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,274 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Metyl 4-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



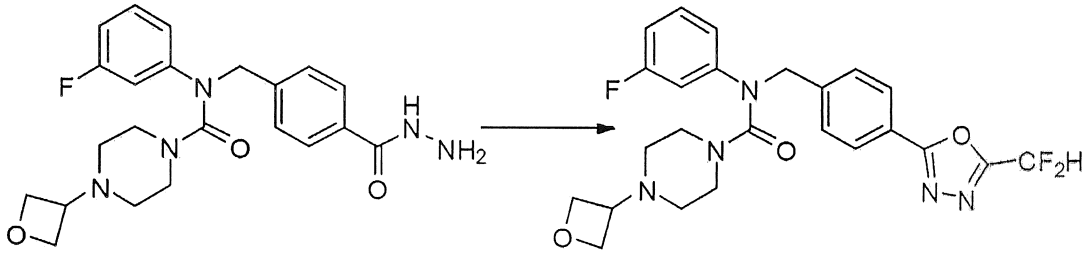
Dung dịch metyl 4-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,274 g, 0,672 mmol), oxetan-3-on (0,059 ml, 1,008 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,214 g, 1,008 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,256 g, 89,0%).

Bước 5: N-(3-Flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,256 g, 0,599 mmol) và hydrazin monohydrat (0,582 ml, 11,977 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,115 g, 45,0%).

Bước 6: Hợp chất 21936

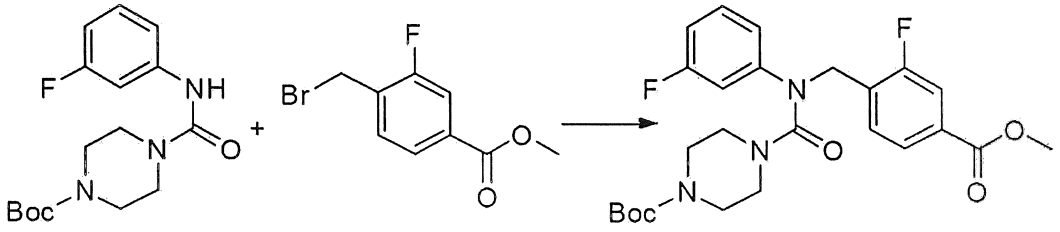


N-(3-Flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,115 g, 0,269 mmol), trietylamin (0,113 ml, 0,808 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,100 ml, 0,808 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,090 g, 68,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 7,10 - 6,74 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 4,68 - 4,50 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 3,39 (s, 4H), 2,24 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 488,2 (M^+ + 1).

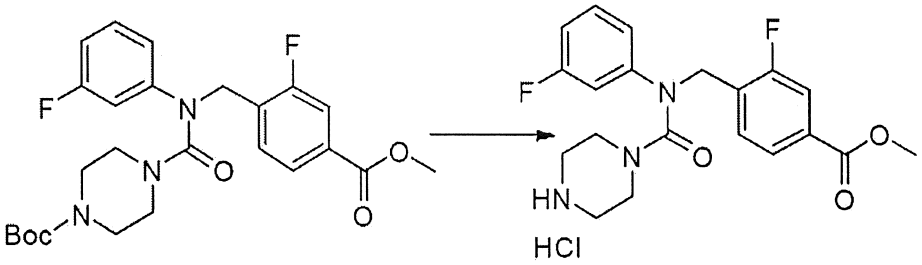
Ví dụ 381. Hợp chất 21937: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,431 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,362 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,292 g, 44,7%).

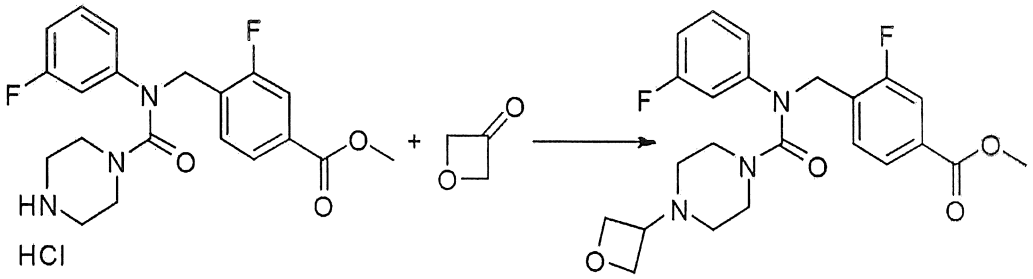
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,292 g, 0,595 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,595 ml, 2,382 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới

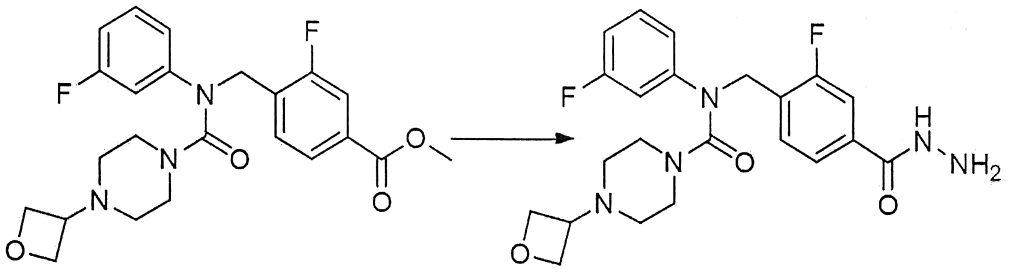
áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,253 g, 99,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



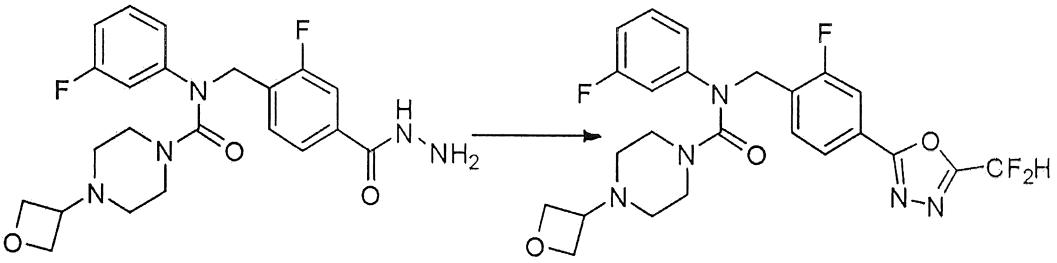
Dung dịch metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,253 g, 0,594 mmol), oxetan-3-on (0,052 ml, 0,891 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,189 g, 0,891 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,264 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,264 g, 0,593 mmol) và hydrazin monohydrat (0,576 ml, 11,853 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,187 g, 70,9%).

Bước 5: Hợp chất 21937



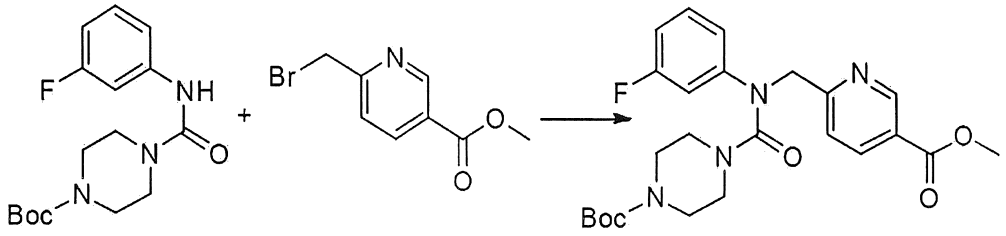
N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,187 g, 0,420 mmol), trietylamin (0,176 ml, 1,259 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,157 ml, 1,259 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 18,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 10,1, 1,7 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,07 - 6,78 (m, 4H),

4,98 (s, 2H), 4,72 - 4,47 (m, 4H), 3,50 (s, 1H), 3,39 (s, 4H), 2,24 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 506,3 (M^+ + 1).

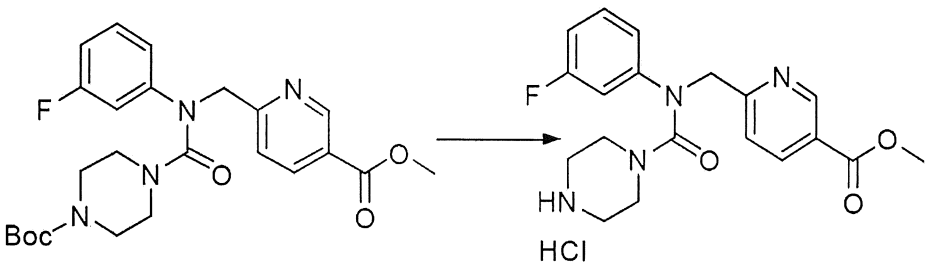
Ví dụ 382. Hợp chất 21938: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((3-flophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



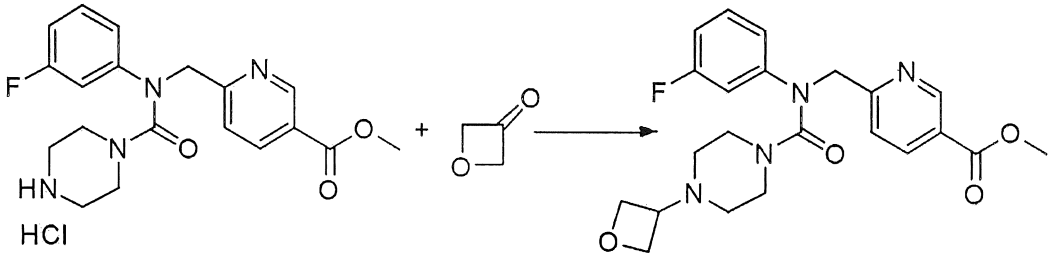
Dung dịch tert-butyl 4-((3-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,431 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((3-flophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,229 g, 36,4%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



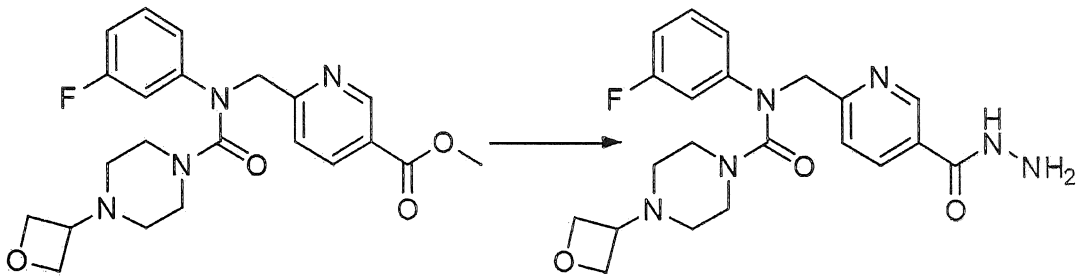
Dung dịch tert-butyl 4-((3-flophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,229 g, 0,485 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,485 ml, 1,939 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,198 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 6-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



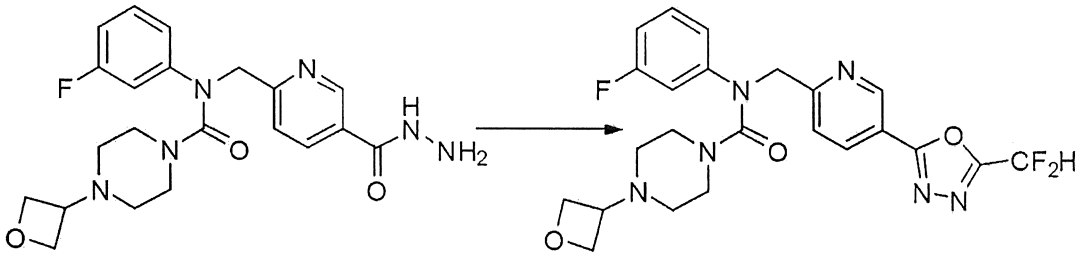
Dung dịch metyl 6-((N-(3-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,198 g, 0,484 mmol), oxetan-3-on (0,043 ml, 0,726 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,154 g, 0,726 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,207 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

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



Metyl 6-((N-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,207 g, 0,483 mmol) và hydrazin monohydrat (0,470 ml, 9,663 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,098 g, 47,4%).

Bước 5: Hợp chất 21938



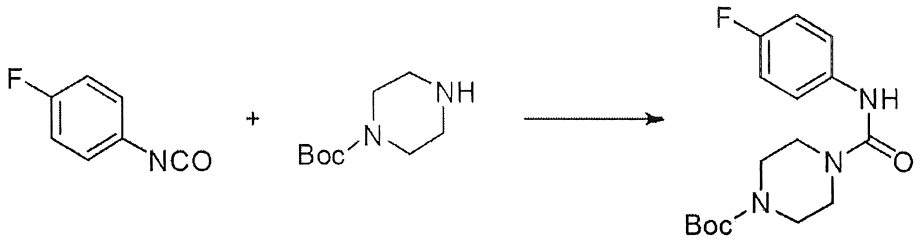
N-(3-Flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,098 g, 0,229 mmol), trietylamin (0,096 ml, 0,686 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,085 ml, 0,686 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(3-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,033 g, 29,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, 1H, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 7,14 - 6,74 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 4,76 - 4,50 (m, 4H), 3,44 (brs, 5H), 2,30 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 489,3 (M^+ + 1).

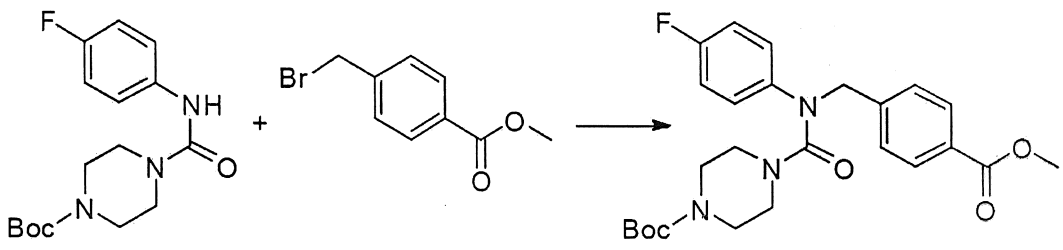
Ví dụ 383. Hợp chất 21939: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



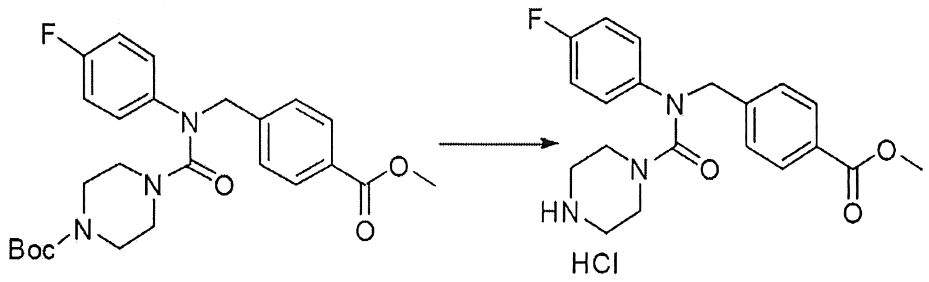
Dung dịch 1-flo-4-isoxyanatobenzen (0,450 ml, 4,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,745 g, 4,000 mmol) trong dietylete (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-((4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 1,292 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tert-Butyl 4-((4-flophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



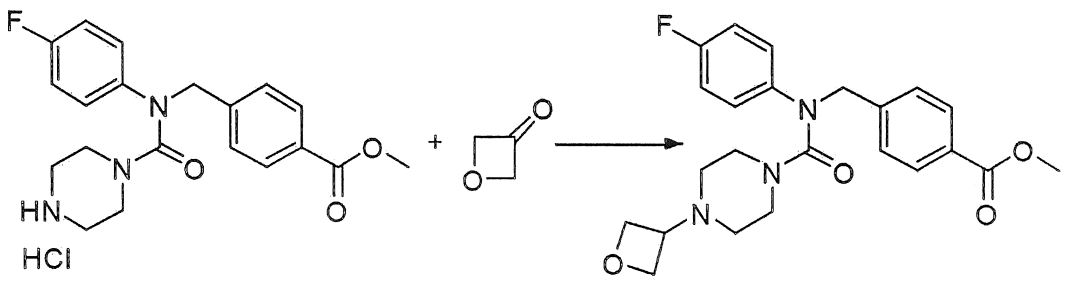
Dung dịch tert-butyl 4-((4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,373 g, 1,152 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,069 g, 1,728 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,290 g, 1,267 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-flophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,360 g, 66,2%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



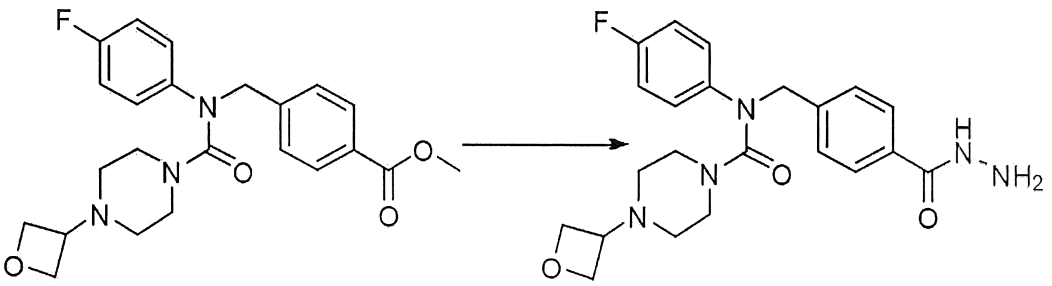
Dung dịch tert-butyl 4-((4-flophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,360 g, 0,763 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,763 ml, 3,054 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,311 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Metyl 4-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,311 g, 0,762 mmol), oxetan-3-on (0,067 ml, 1,144 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,242 g, 1,144 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,252 g, 77,2%).

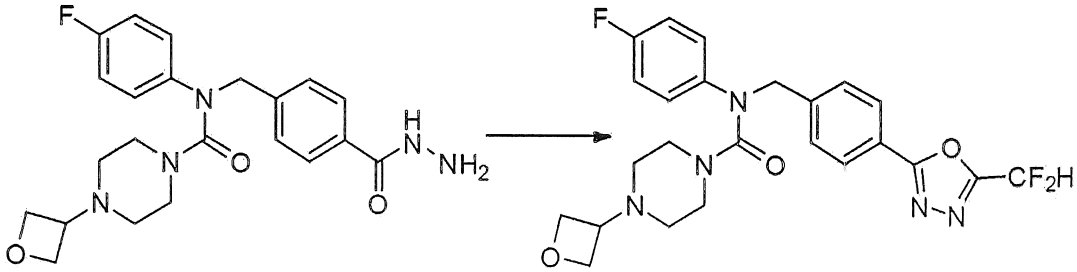
Bước 5: N-(4-Flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,252 g, 0,590 mmol) và hydrazin monohydrat (0,573 ml, 11,790 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô

đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,159 g, 63,1%).

Bước 6: Hợp chất 21939

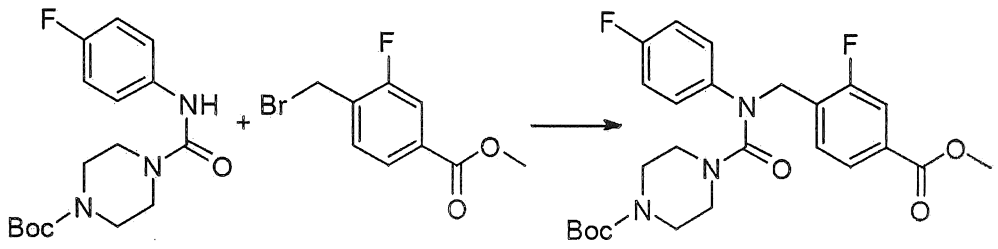


N-(4-Flophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,159 g, 0,372 mmol), trietylamin (0,156 ml, 1,116 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,139 ml, 1,116 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,084 g, 46,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,08 - 6,78 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,68 - 4,60 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 3,36 (s, 4H), 2,22 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 488,3 (M^+ + 1).

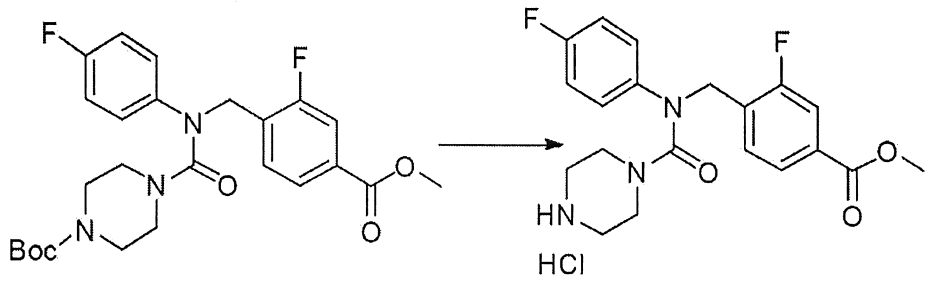
Ví dụ 384. Hợp chất 21940: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



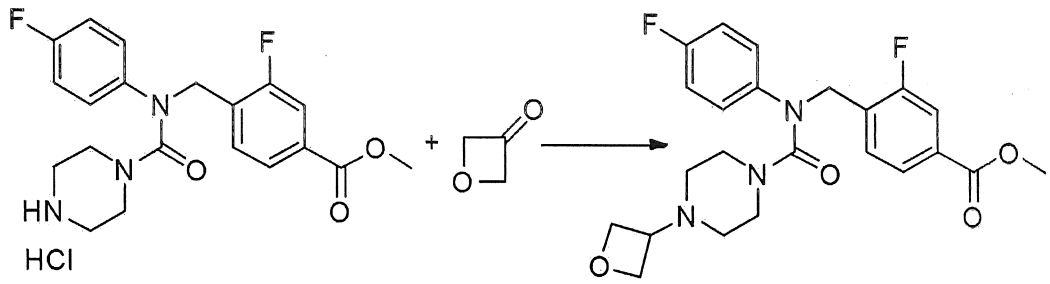
Dung dịch tert-butyl 4-((4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,431 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,362 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,337 g, 51,7%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



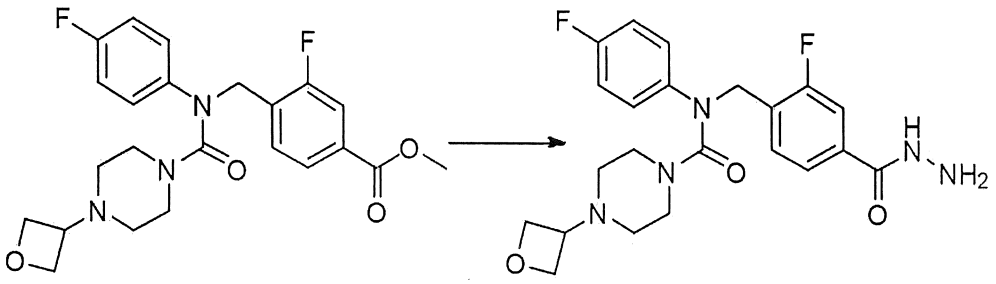
Dung dịch tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,337 g, 0,689 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,689 ml, 2,756 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,293 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,293 g, 0,688 mmol), oxetan-3-on (0,060 ml, 1,032 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,219 g, 1,032 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,306 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

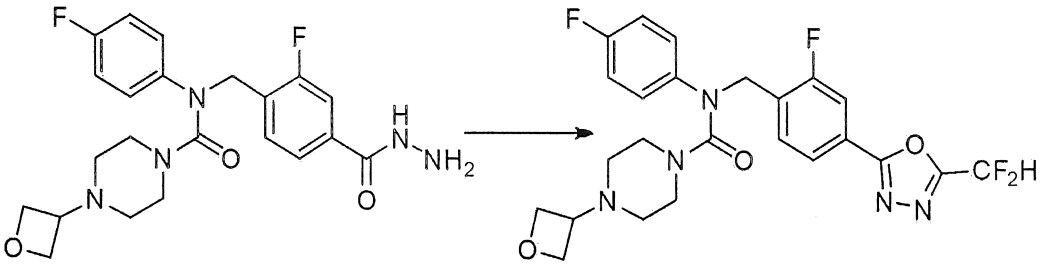
Bước 4: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,306 g, 0,687 mmol) và hydrazin monohydrat (0,668 ml, 13,738 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,292 g, 95,4%).

Bước 5: Hợp chất 21940

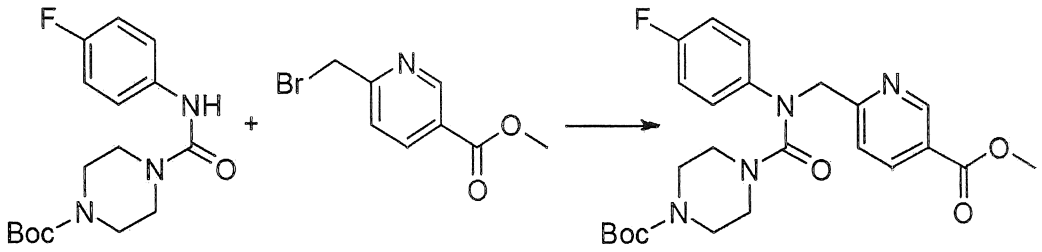


N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,292 g, 0,655 mmol), trietylamin (0,274 ml, 1,966 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,244 ml, 1,966 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 33,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,05 - 6,66 (m, 5H), 4,84 (s, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,11 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 506,2 (M^+ + 1).

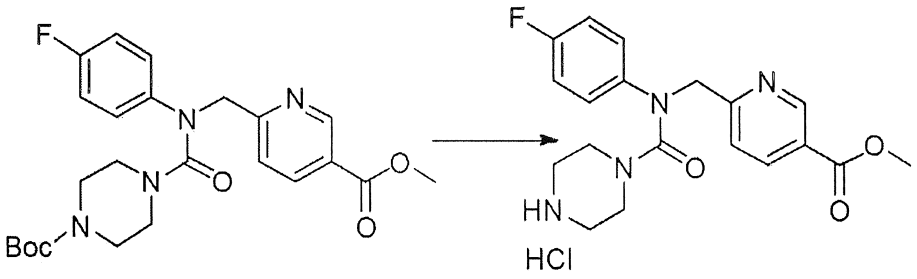
Ví dụ 385. Hợp chất 21941: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((4-flophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((4-flophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,431 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-flophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,338 g, 53,6%).

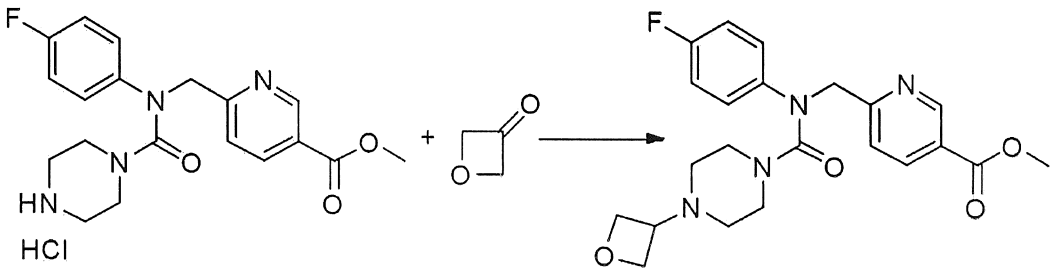
Bước 2: Metyl 6-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((4-flophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,338 g, 0,715 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,715 ml, 2,859 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng

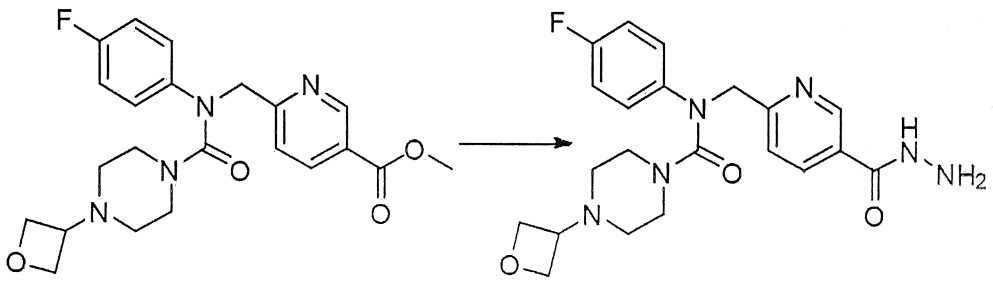
ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,292 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 6-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch metyl 6-((N-(4-flophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,292 g, 0,714 mmol), oxetan-3-on (0,063 ml, 1,071 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,227 g, 1,071 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,305 g, 99,7%, dầu màu vàng nhạt).

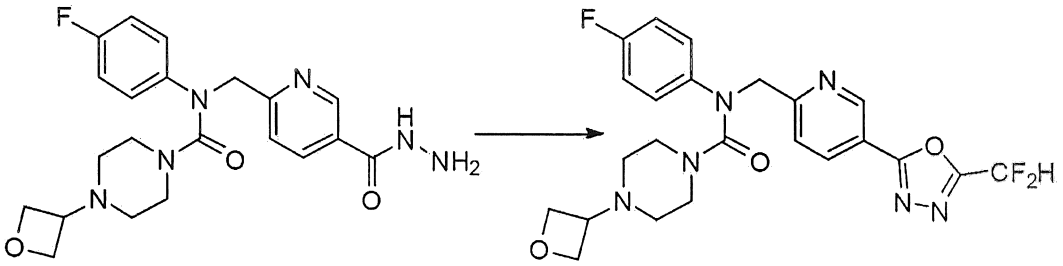
Bước 4: N-(4-Flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((N-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,305 g, 0,712 mmol) và hydrazin monohydrat

(0,692 ml, 14,237 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó 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. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,133 g, 43,6%).

Bước 5: Hợp chất 21941

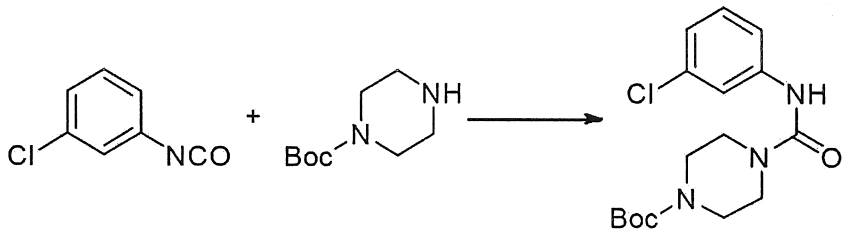


N-(4-Flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,133 g, 0,310 mmol), trietylamin (0,130 ml, 0,931 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,116 ml, 0,931 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-flophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,057 g, 37,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,10 - 6,76 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,70 - 4,62 (m, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,32 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 489,3 (M^+ + 1).

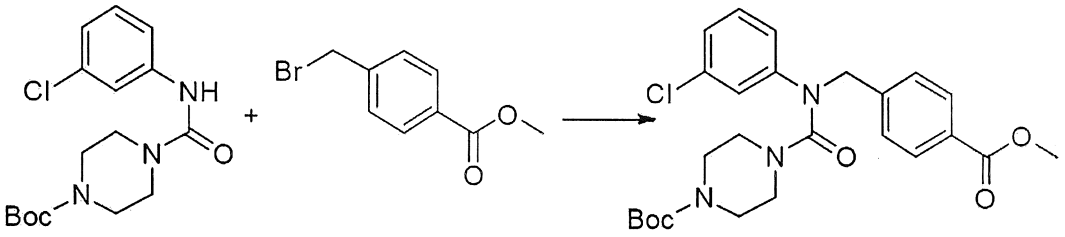
Ví dụ 386. Hợp chất 21942: N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((3-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch 1-cloro-3-isoxyanatobenzen (0,488 ml, 4,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,745 g, 4,000 mmol) trong dietylete (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-((3-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 1,358 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

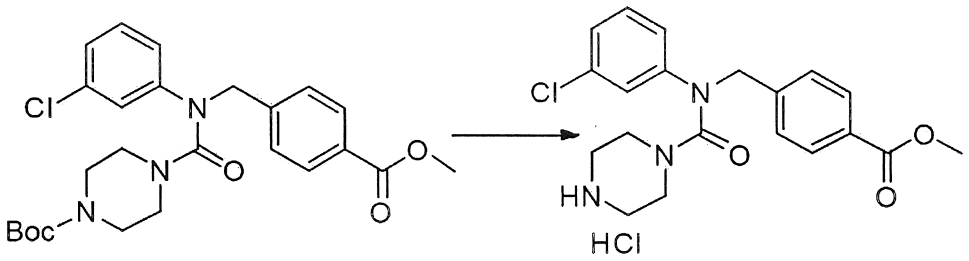
Bước 2: Tert-Butyl 4-((3-clorophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((3-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,462 g, 1,360 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,082 g, 2,040 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,343 g, 1,496 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((3-clorophenyl)(4-

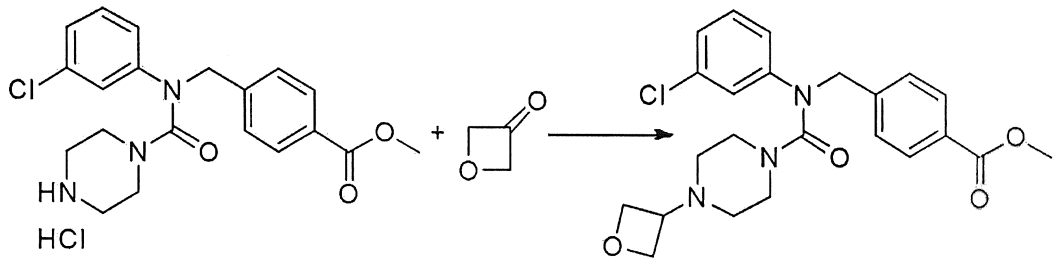
(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,325 g, 49,0%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((3-clorophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,325 g, 0,666 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,666 ml, 2,664 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,282 g, 99,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

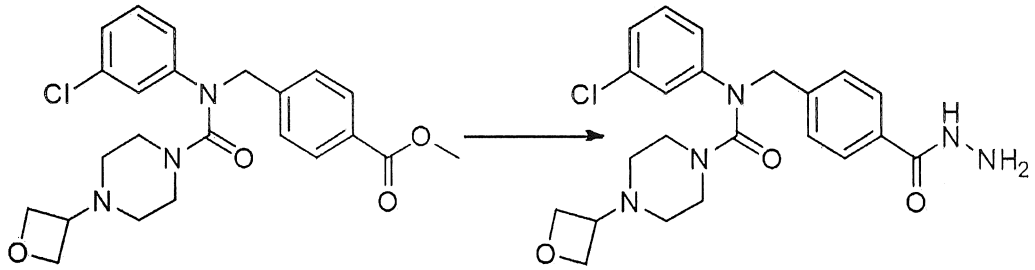
Bước 4: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,282 g, 0,665 mmol), oxetan-3-on (0,058 ml, 0,997 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,211 g, 0,997 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn

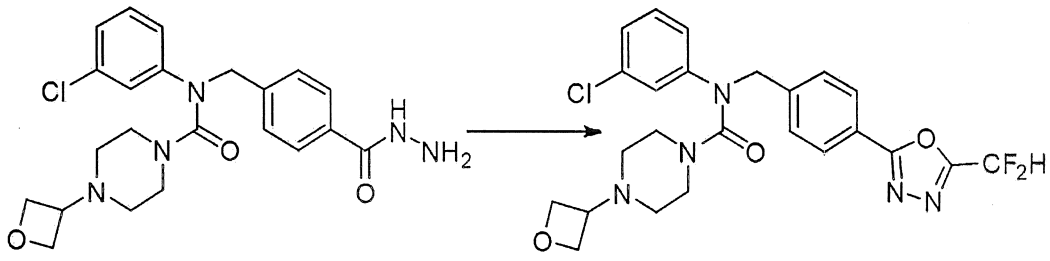
và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,293 g, 99,4%).

Bước 5: N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,293 g, 0,660 mmol) và hydrazin monohydrat (0,642 ml, 13,200 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,158 g, 53,8%).

Bước 6: Hợp chất 21942

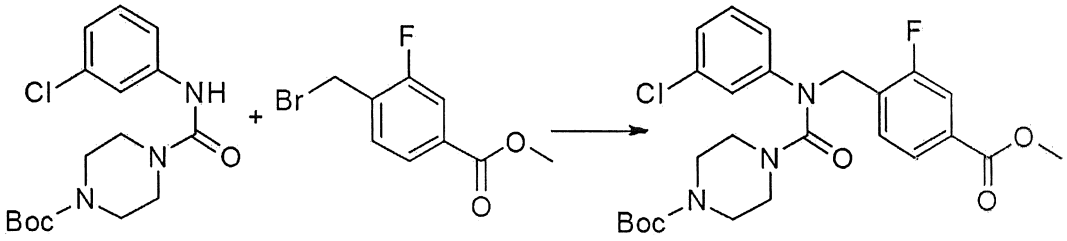


N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,158 g, 0,355 mmol), trietylamin (0,149 ml, 1,066 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,132 ml, 1,066 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,060 g, 33,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,14 - 6,74 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,69 - 4,55 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (s, 4H), 2,23 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 504,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 387. Hợp chất 21943: N-(3-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

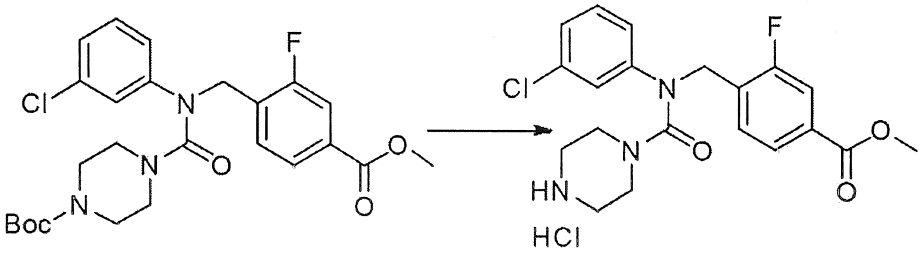
Bước 1: Tert-Butyl 4-((3-clorophenyl)(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((3-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,453 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,362 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp.

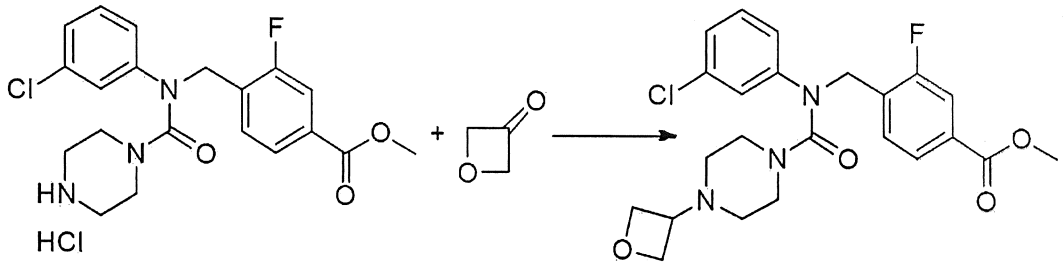
Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((3-clorophenyl)(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,391 g, 58,0%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((3-clorophenyl)(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,391 g, 0,773 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,773 ml, 3,093 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua, 0,341 g, 99,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

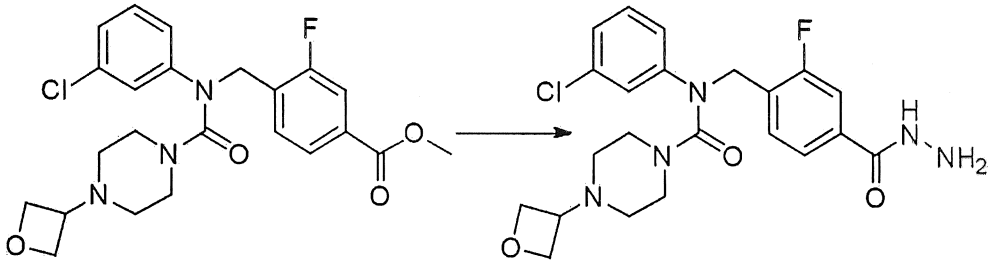
Bước 3: Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,341 g, 0,771 mmol), oxetan-3-on (0,068 ml, 1,156 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,245 g, 1,156 mmol) trong diclorometan (5 ml)

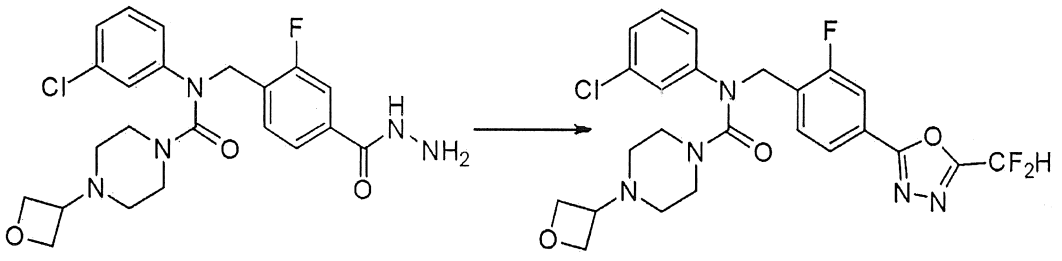
được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,355 g, 99,7%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: N-(3-Clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,355 g, 0,769 mmol) và hydrazin monohydrat (0,747 ml, 15,371 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,307 g, 86,4%).

Bước 5: Hợp chất 21943

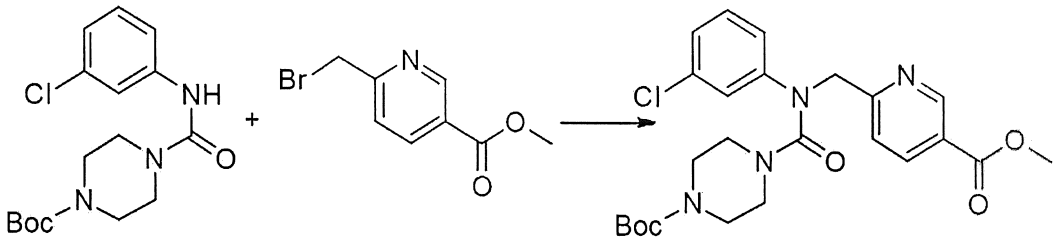


N-(3-Clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,307 g, 0,664 mmol), trietylamin (0,278 ml, 1,991 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,248 ml, 1,991 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-2-flobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,085 g, 24,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,98 - 6,68 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,59 - 4,45 (m, 4H), 3,43 - 3,32 (m, 1H), 3,27 (s, 4H), 2,12 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 522,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 388. Hợp chất 21944: N-(3-Clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

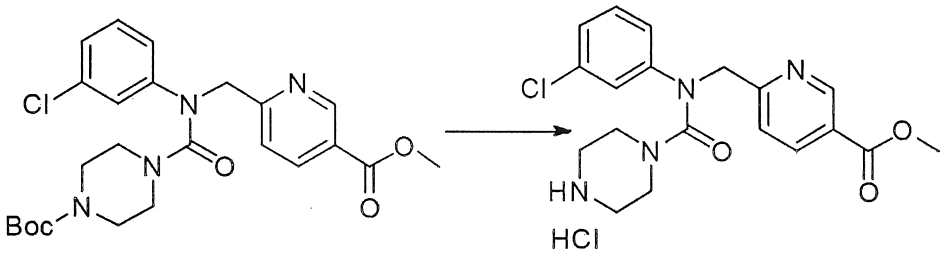
Bước 1: Tert-Butyl 4-((3-clorophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((3-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,453 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được

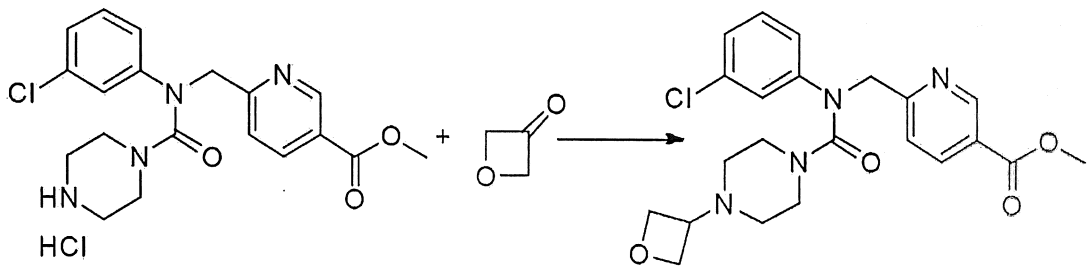
khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((3-clorophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,353 g, 54,2%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((3-clorophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,353 g, 0,723 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,723 ml, 2,891 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,307 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

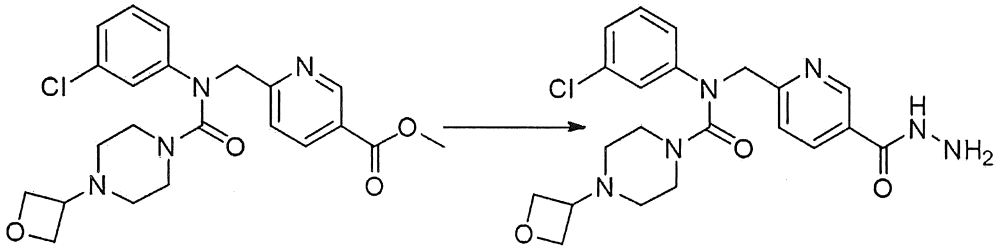
Bước 3: Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch metyl 6-((N-(3-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,307 g, 0,722 mmol), oxetan-3-on (0,063 ml, 1,083 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,229 g, 1,083 mmol) trong

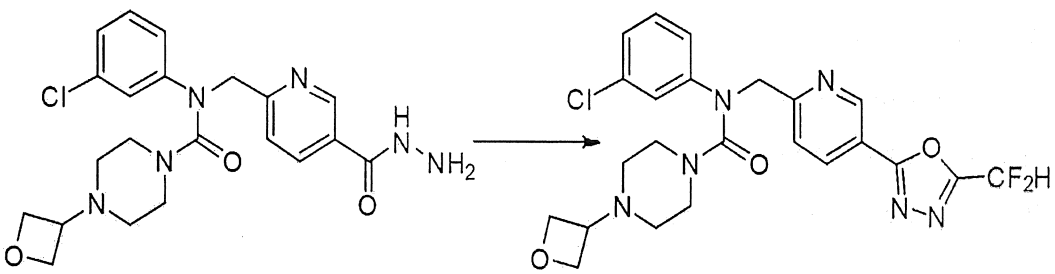
diclorometan (5 ml) để kết thúc phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,320 g, 99,6%, dầu màu vàng nhạt).

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



Metyl 6-((N-(3-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,320 g, 0,719 mmol) và hydrazin monohydrat (0,699 ml, 14,385 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(3-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,098 g, 30,7%).

Bước 5: Hợp chất 21944

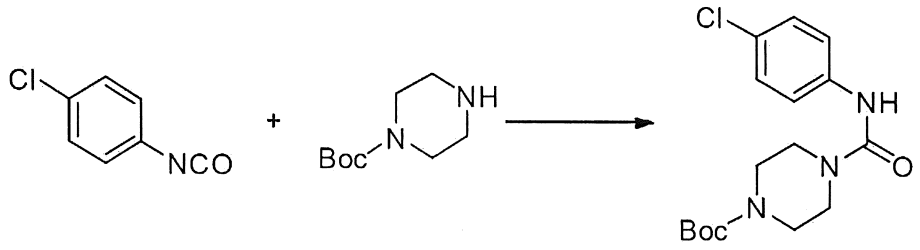


N-(3-Clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,098 g, 0,221 mmol), trietylamin (0,092 ml, 0,662 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,082 ml, 0,662 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,021 g, 18,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, 1H, J = 2,2, 0,8 Hz), 8,35 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 7,11 - 6,80 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,69 - 4,56 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 3,38 (s, 4H), 2,25 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 505,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 389. Hợp chất 21945: N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

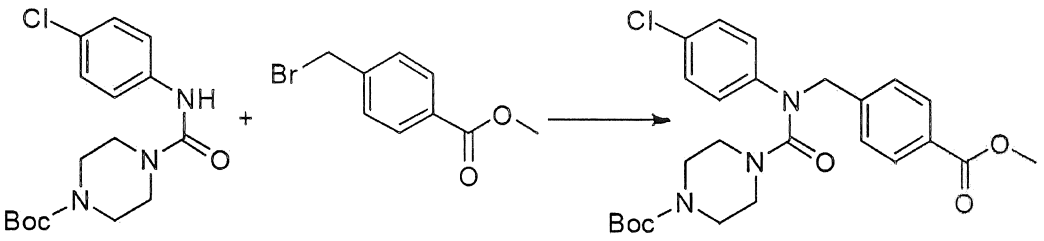
Bước 1: Tert-Butyl 4-((4-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch 1-cloro-4-isoxyanatobenzen (0,614 g, 4,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,745 g, 4,000 mmol) trong dietylete (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm

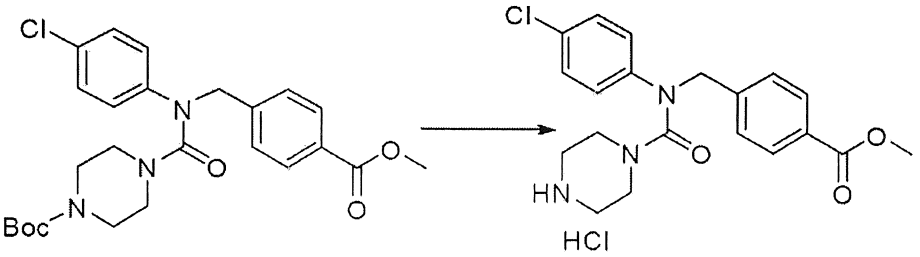
(tert-butyl 4-((4-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 1,358 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tert-Butyl 4-((4-clorophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((4-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,356 g, 1,046 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,063 g, 1,569 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,264 g, 1,151 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-clorophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,279 g, 54,7%).

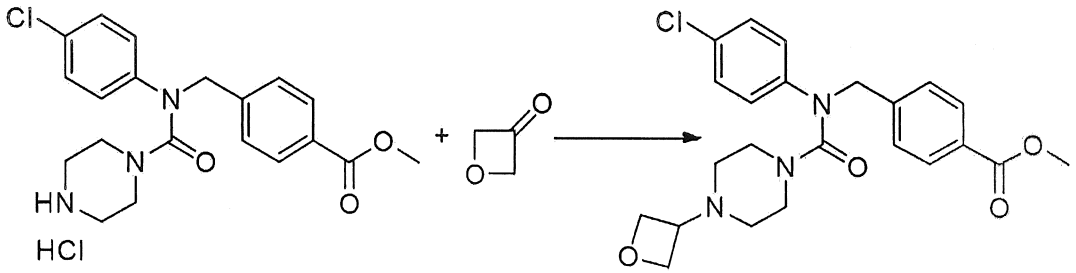
Bước 3: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((4-clorophenyl)(4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,279 g, 0,572 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,572 ml, 2,287 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt

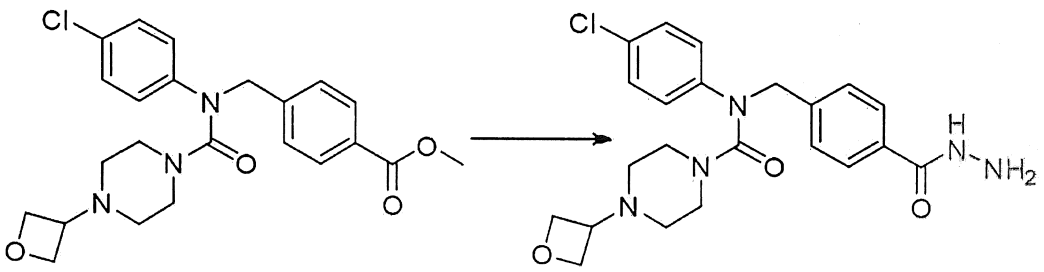
độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,242 g, 99,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



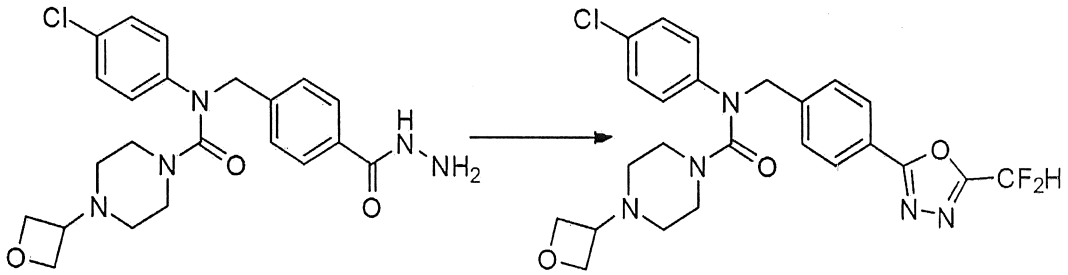
Dung dịch metyl 4-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,242 g, 0,570 mmol), oxetan-3-on (0,050 ml, 0,855 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,181 g, 0,855 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,207 g, 81,9%).

Bước 5: N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,207 g, 0,466 mmol) và hydrazin monohydrat (0,453 ml, 9,326 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,090 g, 43,2%).

Bước 6: Hợp chất 21945

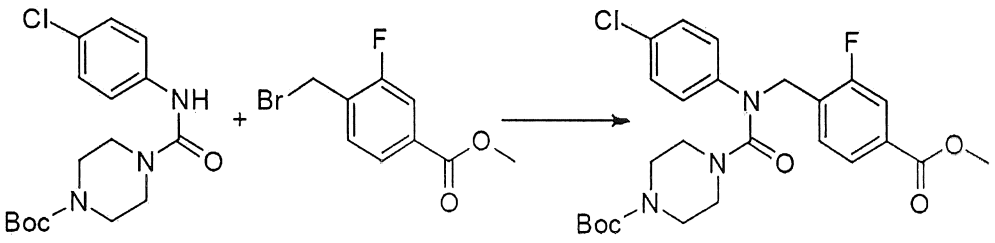


N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,090 g, 0,202 mmol), trietylamin (0,084 ml, 0,605 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,075 ml, 0,605 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,039 g, 38,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,19 (t, 2H, J = 4,3 Hz), 7,04 - 6,58 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,61 - 4,53 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 3,31 (s, 4H), 2,18 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 504,3 (M^+ + 1).

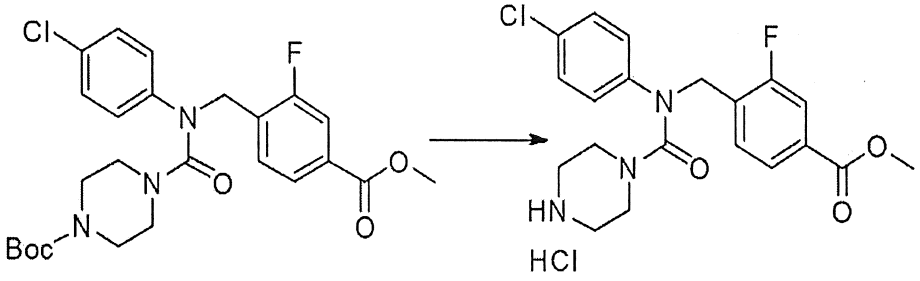
Ví dụ 390. Hợp chất 21946: N-(4-Clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((4-clorophenyl)(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



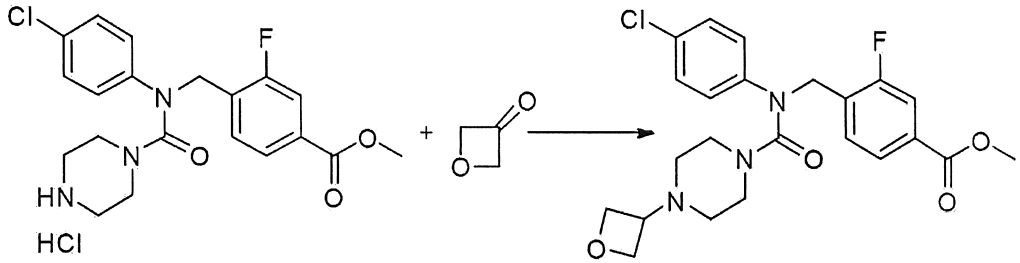
Dung dịch tert-butyl 4-((4-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,453 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,362 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-clorophenyl)(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,347 g, 51,4%).

Bước 2: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua



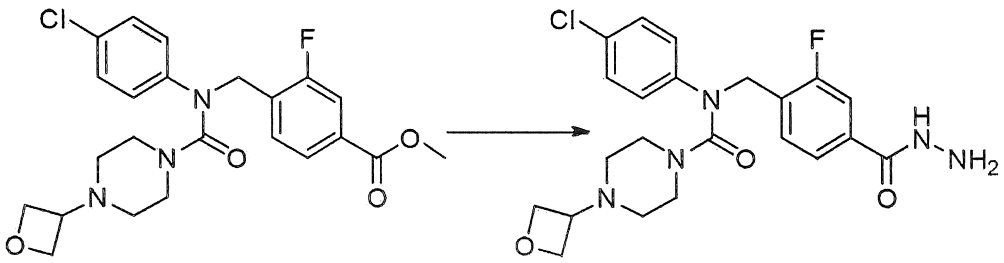
Dung dịch tert-butyl 4-((4-clorophenyl)(2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,347 g, 0,685 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,685 ml, 2,739 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua, 0,302 g, 99,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



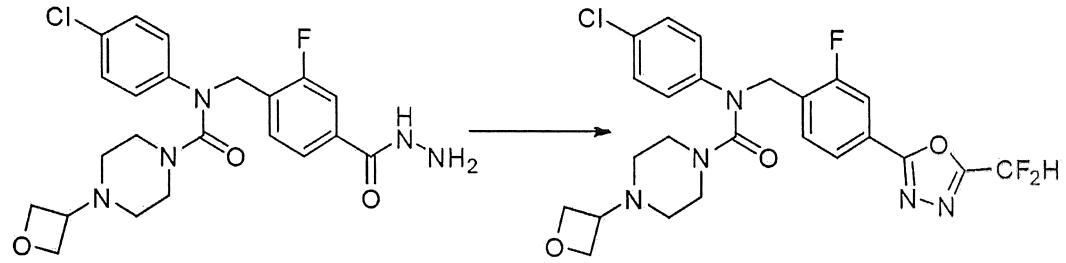
Dung dịch metyl 4-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat hydroclorua (0,302 g, 0,683 mmol), oxetan-3-on (0,060 ml, 1,024 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,217 g, 1,024 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat, 0,315 g, 99,9%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: N-(4-Clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (0,315 g, 0,682 mmol) và hydrazin monohydrat (0,663 ml, 13,639 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,283 g, 89,7%).

Bước 5: Hợp chất 21946



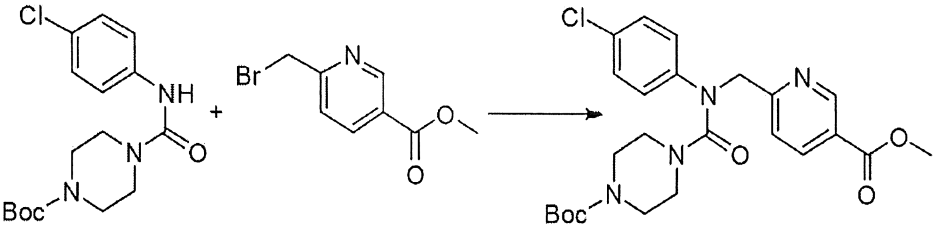
N-(4-Clorophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,283 g, 0,612 mmol), trietylamin (0,256 ml, 1,835 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,228 ml, 1,835 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g;

metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,099 g, 31,0%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,01 - 6,66 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,59 - 4,49 (m, 4H), 3,40 (s, 1H), 3,27 (s, 4H), 2,13 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 522,2 (M^+ + 1).

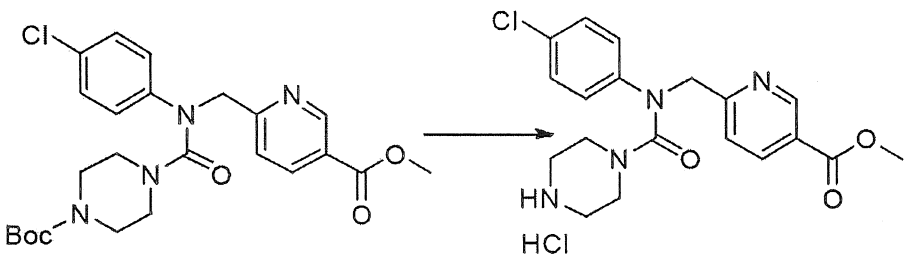
Ví dụ 391. Hợp chất 21947: N-(4-Clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((4-clorophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



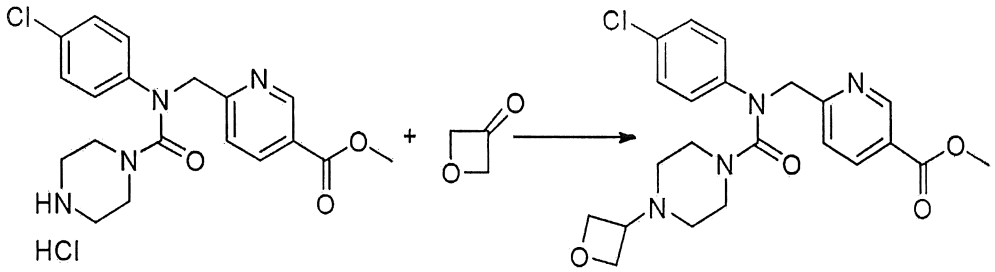
Dung dịch tert-butyl 4-((4-clorophenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,453 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-clorophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,287 g, 44,0%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



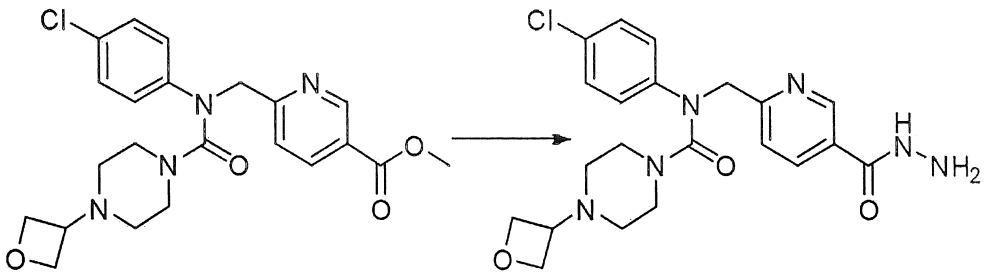
Dung dịch tert-butyl 4-((4-clorophenyl)((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,287 g, 0,586 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,586 ml, 2,345 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,249 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

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



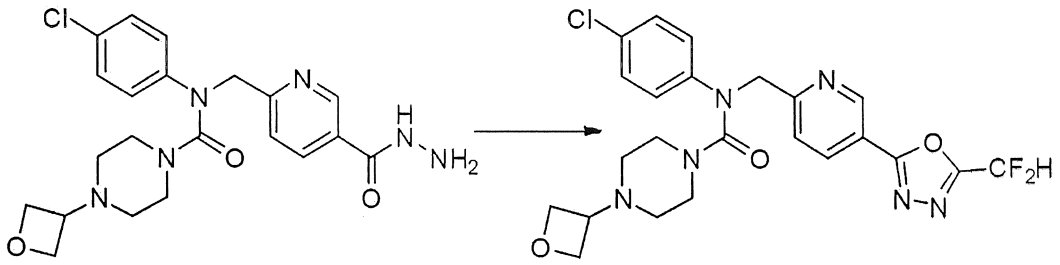
Dung dịch metyl 6-((N-(4-clorophenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,249 g, 0,585 mmol), oxetan-3-on (0,051 ml, 0,878 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,186 g, 0,878 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,260 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

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



Metyl 6-((N-(4-clorophenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,260 g, 0,584 mmol) và hydrazin monohydrat (0,568 ml, 11,687 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,121 g, 46,3%).

Bước 5: Hợp chất 21947



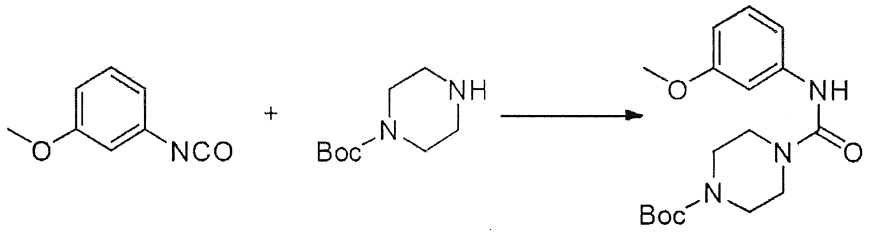
N-(4-Clorophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,121 g, 0,271 mmol), trietylamin (0,113 ml, 0,813 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,101 ml, 0,813 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết

bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-clorophenyl)-N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,030 g, 21,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,27 (dd, 1H, J = 8,1, 2,3 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,87 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,01 (s, 2H), 4,62 - 4,54 (m, 4H), 3,34 (brs, 5H), 2,23 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 505,3 (M^+ + 1).

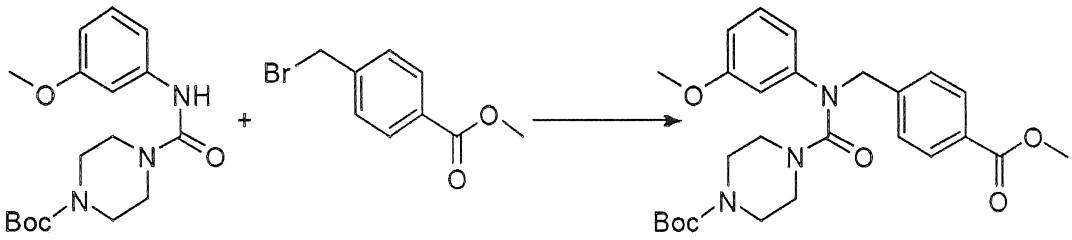
Ví dụ 392. Hợp chất 21948: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



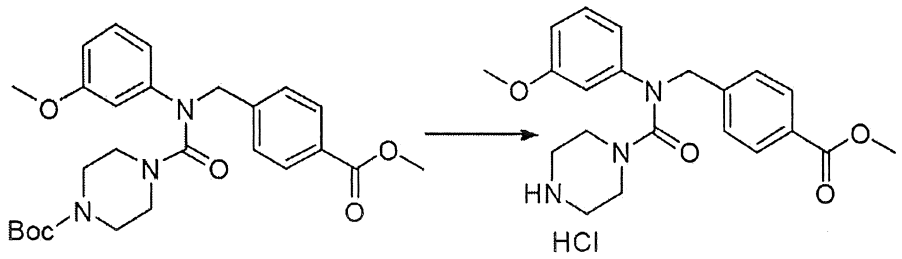
Dung dịch 1-isoxyanato-3-methoxybenzen (0,514 ml, 4,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,745 g, 4,000 mmol) trong dietylete (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-((3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 1,340 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tert-Butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



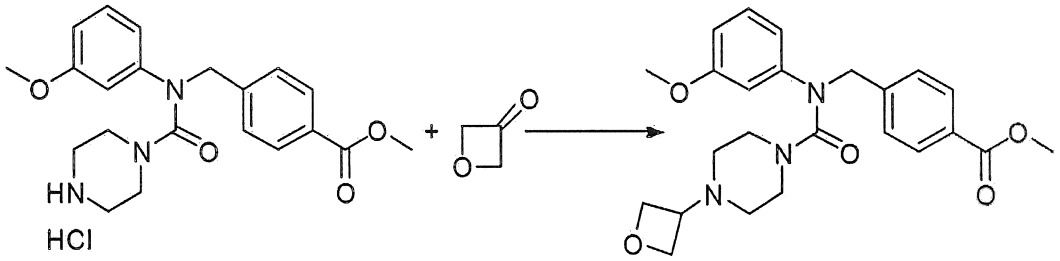
Dung dịch tert-butyl 4-((3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,527 g, 1,572 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,094 g, 2,358 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,396 g, 1,729 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,582 g, 76,6%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



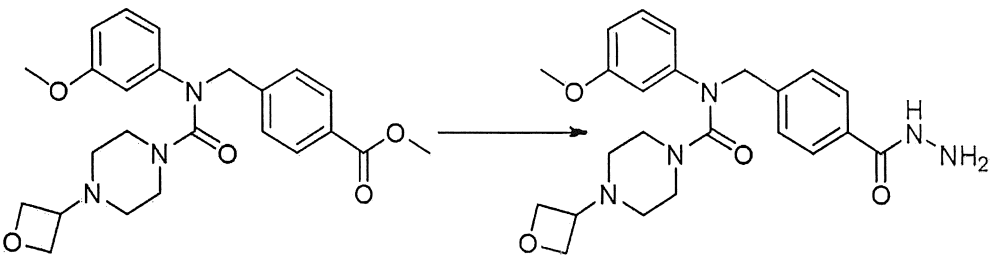
Dung dịch tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,582 g, 1,204 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,204 ml, 4,814 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,505 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,505 g, 1,203 mmol), oxetan-3-on (0,106 ml, 1,804 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,382 g, 1,804 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,443 g, 83,8%).

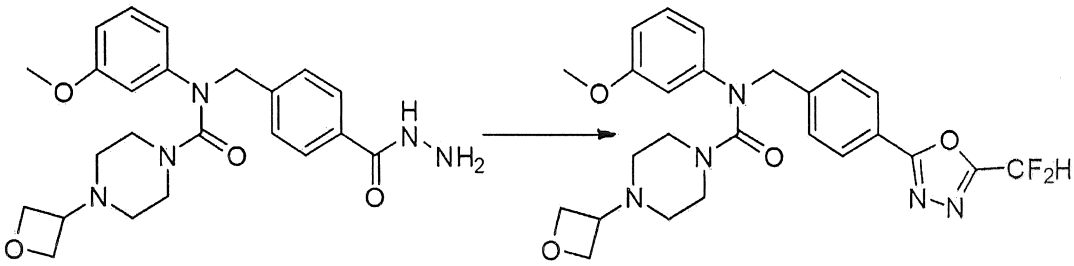
Bước 5: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,443 g, 1,008 mmol) và hydrazin monohydrat (0,980 ml, 20,159 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,308 g, 69,5%).

Bước 6: Hợp chất 21948

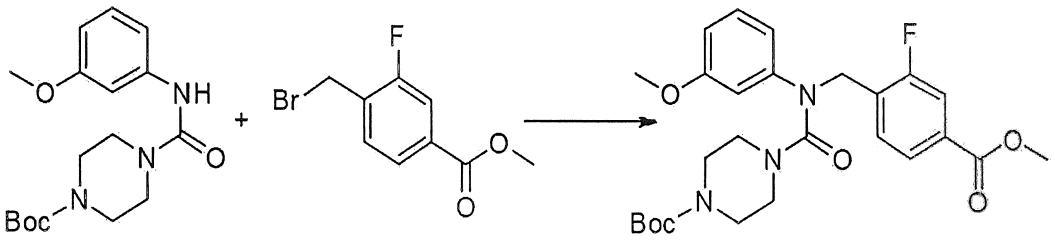


N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,308 g, 0,700 mmol), trietylamin (0,293 ml, 2,100 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,261 ml, 2,100 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,058 g, 16,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,00 - 6,67 (m, 1H), 6,57 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 6,52 - 6,48 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 4H), 3,68 (d, 3H, J = 1,6 Hz), 3,38 (s, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,13 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 500,3 (M^+ + 1).

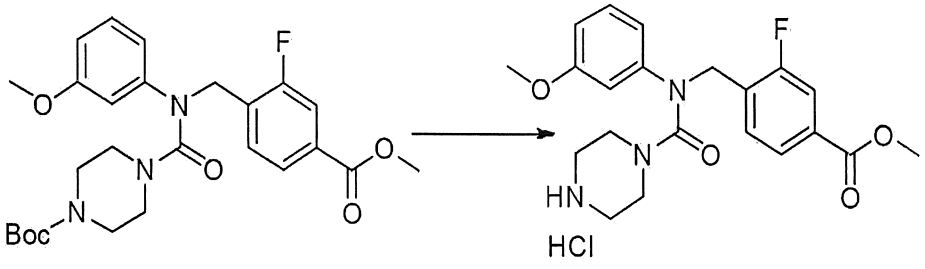
Ví dụ 393. Hợp chất 21949: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,447 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,362 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,397 g, 59,5%).

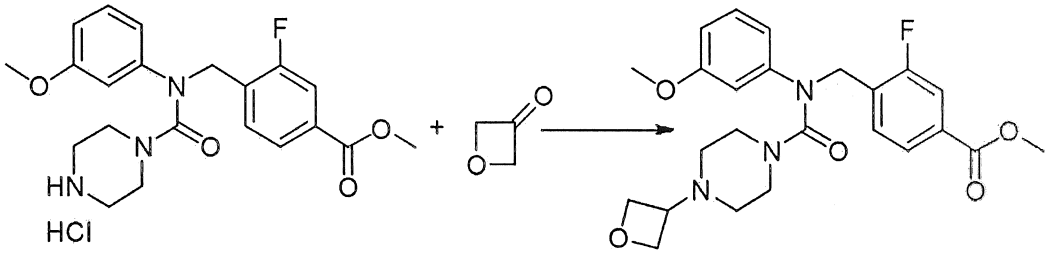
Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,397 g, 0,792 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,792 ml, 3,169 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ

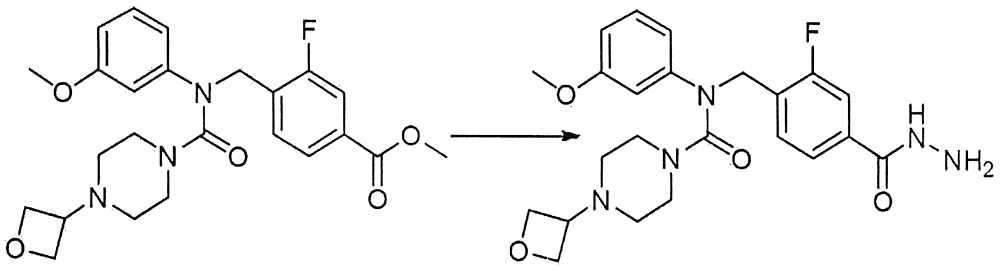
trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,346 g, 99,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



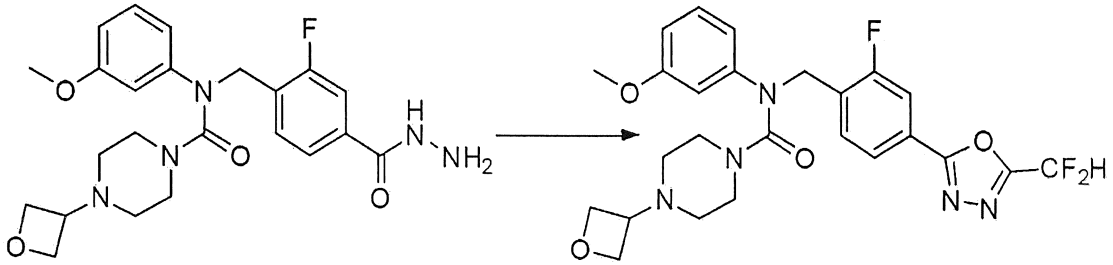
Dung dịch metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,346 g, 0,790 mmol), oxetan-3-on (0,069 ml, 1,185 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,251 g, 1,185 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,361 g, 99,9%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,361 g, 0,789 mmol) và hydrazin monohydrat (0,767 ml, 15,781 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,354 g, 98,1%).

Bước 5: Hợp chất 21949



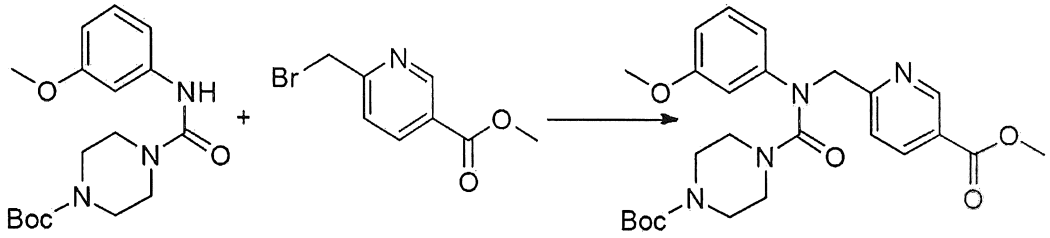
N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,393 g, 0,859 mmol), trietylamin (0,359 ml, 2,576 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,320 ml, 2,576 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,106 g, 23,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,68 (m, 1H), 6,63 - 6,54

(m, 3H), 4,89 (s, 2H), 4,58 - 4,44 (m, 4H), 3,69 (d, 3H, J = 1,7 Hz), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,32 - 3,13 (m, 4H), 2,26 - 1,95 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 518,3 (M^+ + 1).

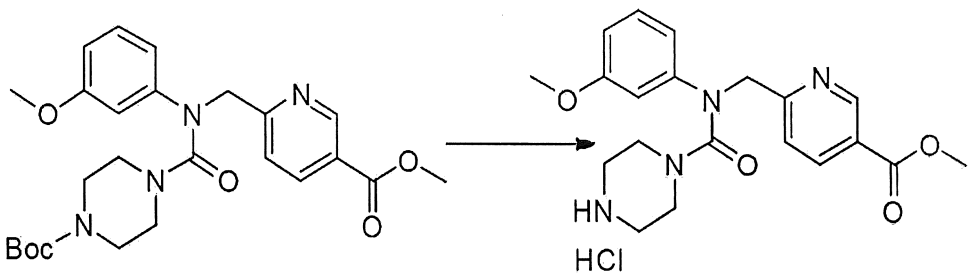
Ví dụ 394. Hợp chất 21950: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-(((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



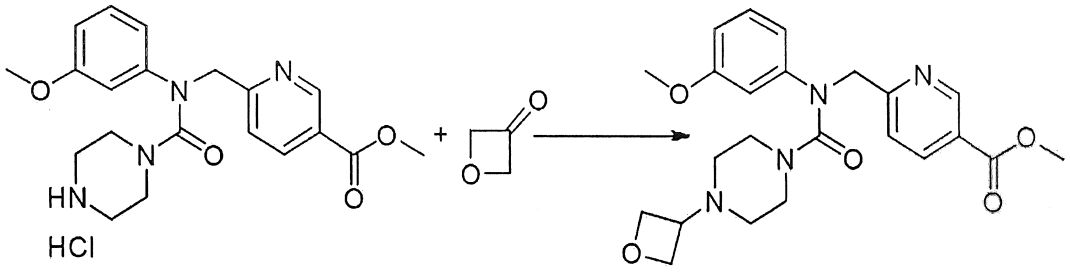
Dung dịch tert-butyl 4-((3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,447 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-(((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,315 g, 48,8%).

Bước 2: Metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



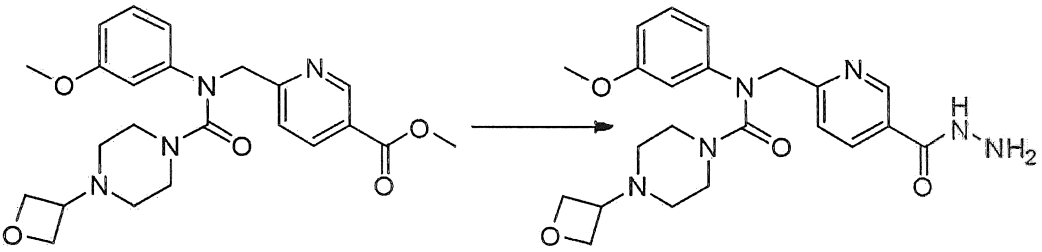
Dung dịch tert-butyl 4-(((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)(3-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,315 g, 0,650 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,650 ml, 2,600 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,273 g, 99,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



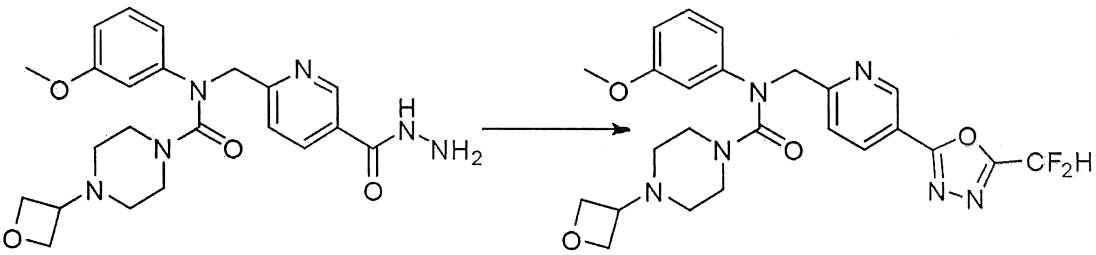
Dung dịch metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,273 g, 0,649 mmol), oxetan-3-on (0,057 ml, 0,973 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,206 g, 0,973 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,285 g, 99,7%, dầu màu vàng nhạt).

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



Metyl 6-((N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,285 g, 0,647 mmol) và hydrazin monohydrat (0,629 ml, 12,940 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,183 g, 64,1%).

Bước 5: Hợp chất 21950



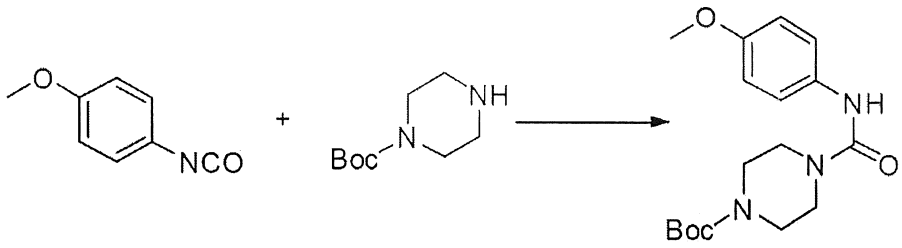
N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,183 g, 0,415 mmol), trietylamin (0,174 ml, 1,245 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,155 ml, 1,245 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(3-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,072 g, 34,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,22 - 7,09 (m, 1H), 7,03 - 6,70 (m, 1H), 6,69 - 6,53 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,61 - 4,52 (m, 4H), 3,70 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 3,42 (s, 1H), 3,33 (s, 4H), 2,18 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 501,2 (M^+ + 1).

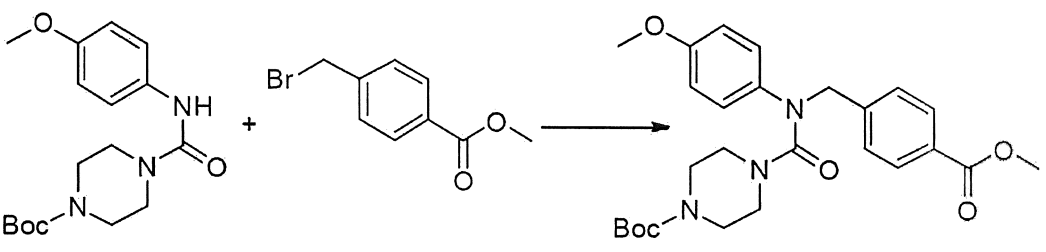
Ví dụ 395. Hợp chất 21951: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



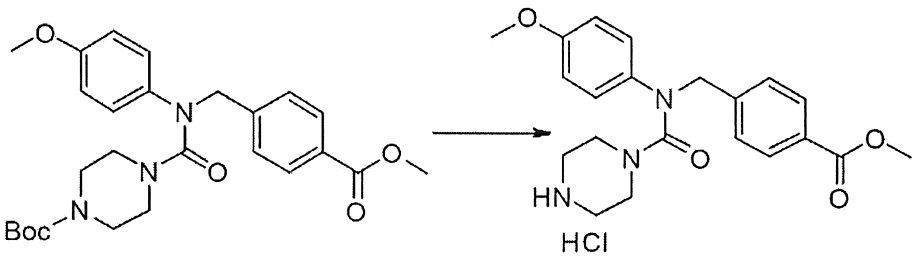
Dung dịch 1-isoxyanato-4-methoxybenzen (0,514 ml, 4,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,745 g, 4,000 mmol) trong dietylete (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-((4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 1,340 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tert-Butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



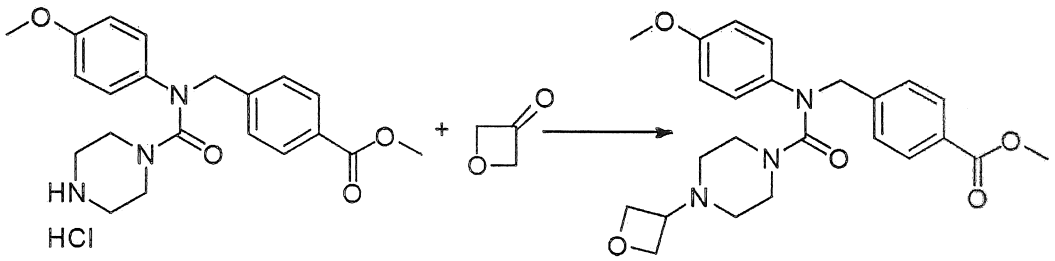
Dung dịch tert-butyl 4-((4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,420 g, 1,253 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,075 g, 1,879 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,316 g, 1,378 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,440 g, 72,7%).

Bước 3: Metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



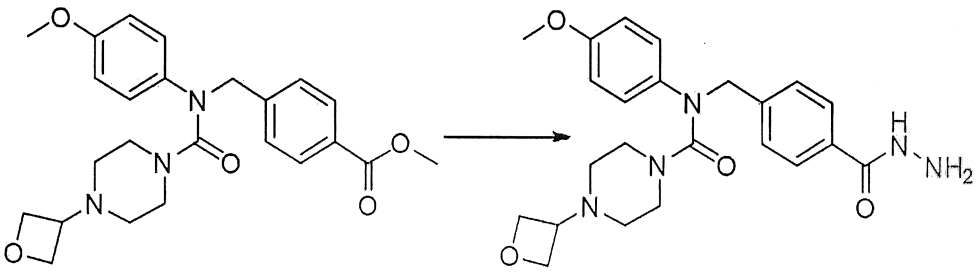
Dung dịch tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,440 g, 0,910 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,910 ml, 3,640 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,381 g, 99,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,381 g, 0,907 mmol), oxetan-3-on (0,080 ml, 1,361 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,288 g, 1,361 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu không màu (0,380 g, 95,4%).

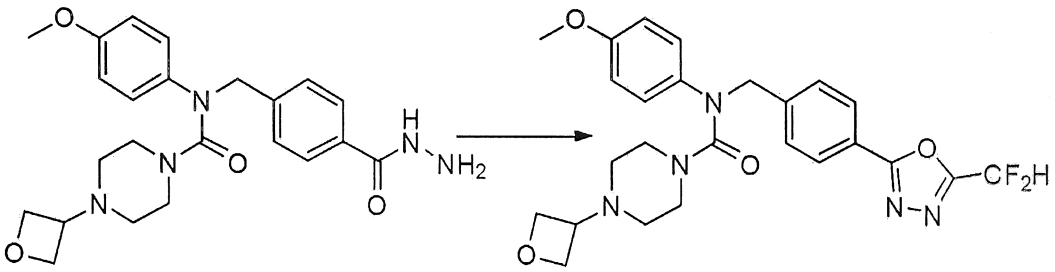
Bước 5: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,380 g, 0,865 mmol) và hydrazin monohydrat (0,840 ml, 17,292 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,147 g, 38,8%).

Bước 6: Hợp chất 21951

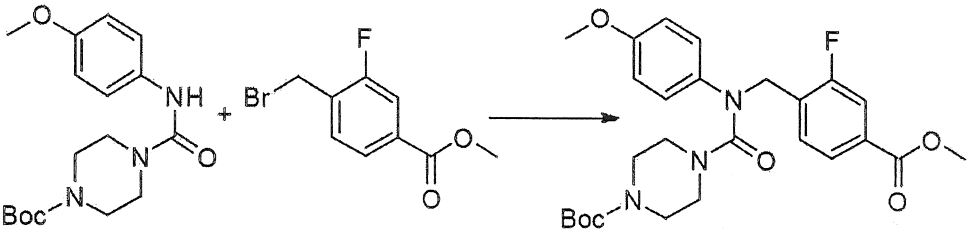


N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,147 g, 0,335 mmol), trietylamin (0,140 ml, 1,006 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,125 ml, 1,006 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,088 g, 52,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,00 - 6,67 (m, 5H), 4,78 (s, 2H), 4,58 - 4,47 (m, 4H), 3,71 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 3,37 (s, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,13 - 2,06 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 500,5 (M^+ + 1).

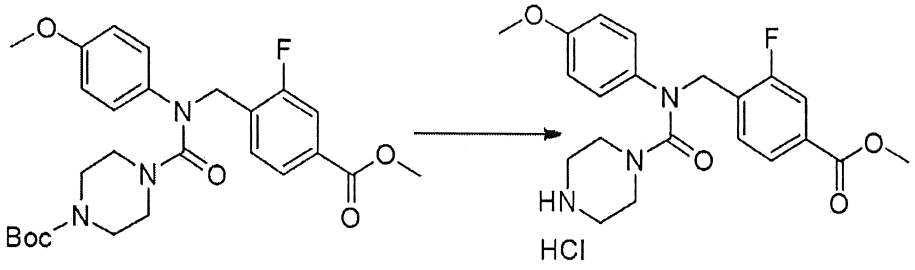
Ví dụ 396. Hợp chất 21952: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



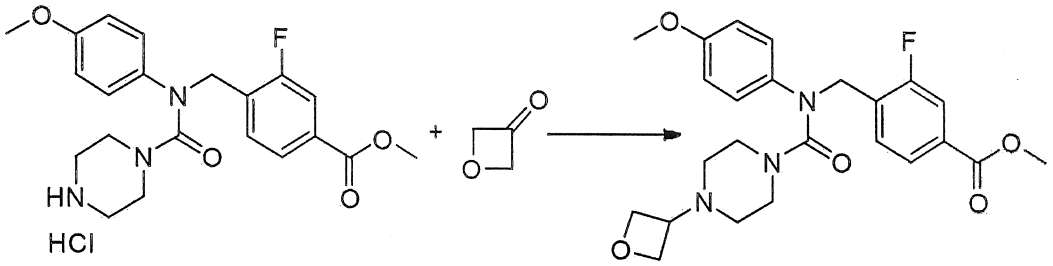
Dung dịch tert-butyl 4-((4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,447 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,362 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,333 g, 49,9%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



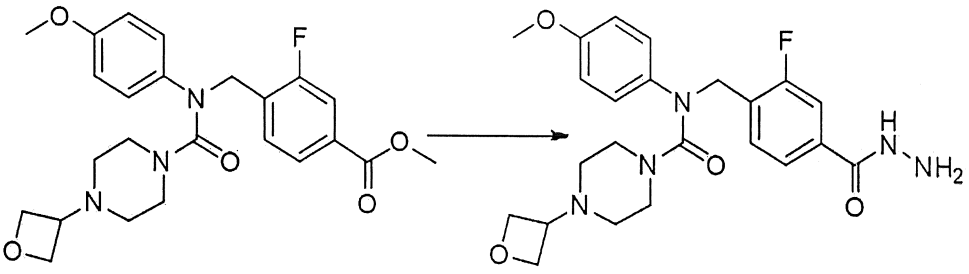
Dung dịch tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,333 g, 0,665 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,665 ml, 2,658 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,290 g, 99,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,290 g, 0,662 mmol), oxetan-3-on (0,058 ml, 0,993 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,211 g, 0,993 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ 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-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,302 g, 99,7%, dầu màu vàng nhạt).

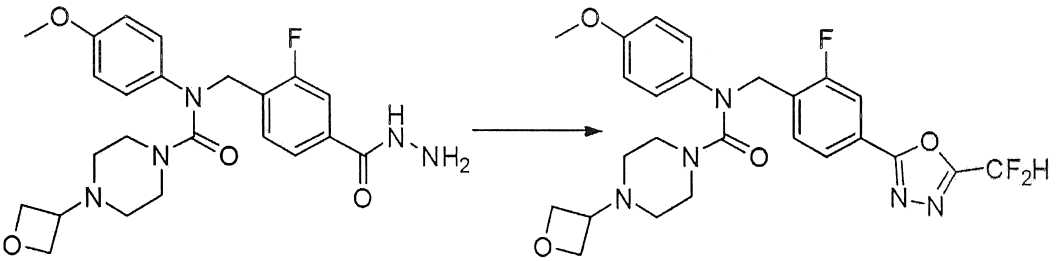
Bước 4: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,302 g, 0,660 mmol) và hydrazin monohydrat (0,642 ml, 13,202 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô

đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,109 g, 36,2%).

Bước 5: Hợp chất 21952

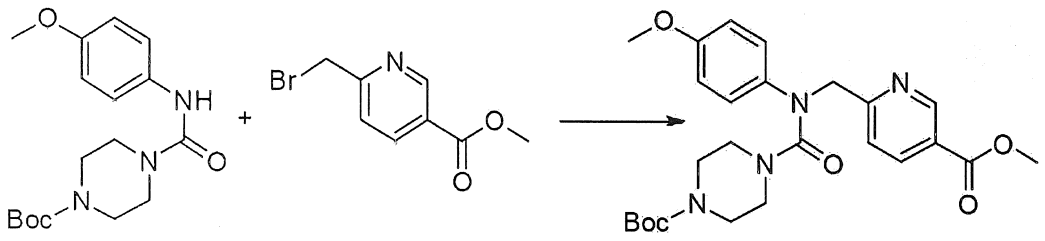


N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,109 g, 0,239 mmol), trietylamin (0,100 ml, 0,717 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,089 ml, 0,717 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,071 g, 57,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,01 - 6,66 (m, 5H), 4,82 (s, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 4H), 3,71 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 3,38 (s, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,10 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 518,4 (M^+ + 1).

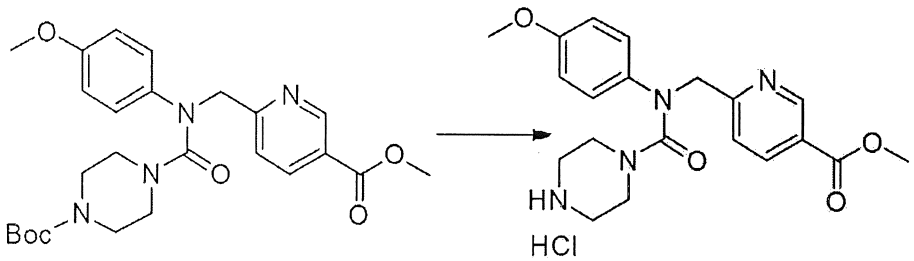
Ví dụ 397. Hợp chất 21953: N-((5-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-(((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,447 g, 1,333 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,080 g, 1,999 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,337 g, 1,466 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-(((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (0,320 g, 49,5%).

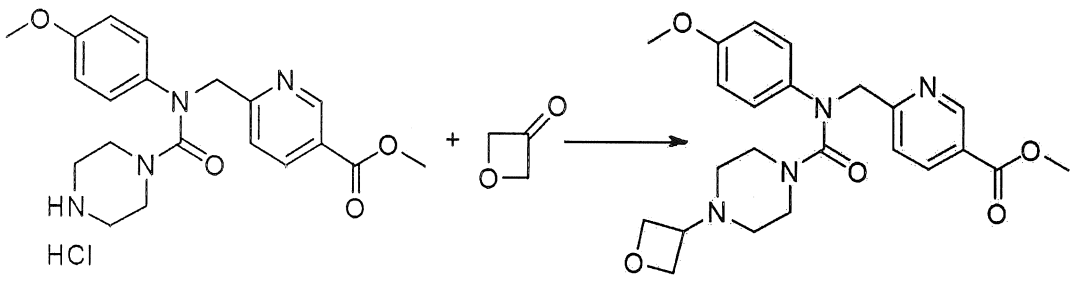
Bước 2: Metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-(((5-(methoxycacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)(4-methoxyphenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,320 g, 0,660 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 0,660 ml, 2,641 mmol) trong diclorometan (4 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng

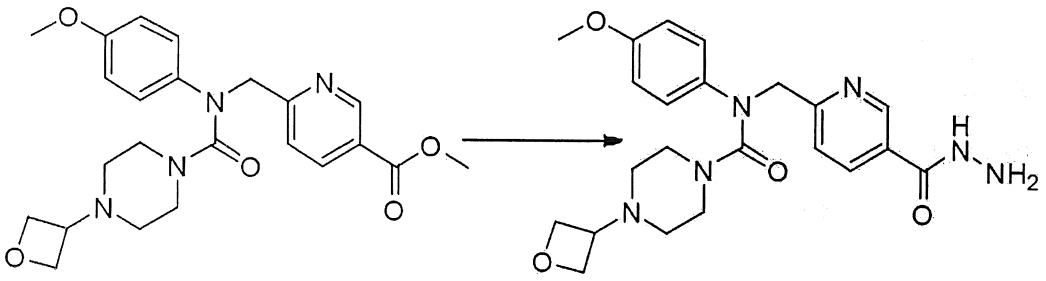
ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua, 0,277 g, 99,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3: Metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat



Dung dịch metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,277 g, 0,658 mmol), oxetan-3-on (0,058 ml, 0,987 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,209 g, 0,987 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat, 0,289 g, 99,7%, dầu màu vàng nhạt).

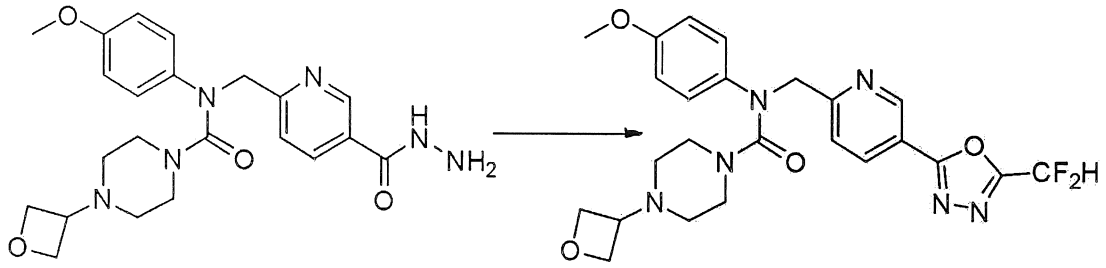
Bước 4: N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit



Metyl 6-((N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,289 g, 0,656 mmol) và hydrazin monohydrat

(0,638 ml, 13,121 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu cam (0,174 g, 60,3%).

Bước 5: Hợp chất 21953

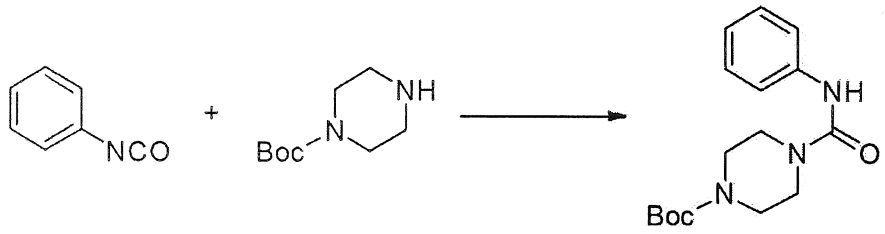


N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit (0,174 g, 0,396 mmol), trietylamin (0,165 ml, 1,187 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,148 ml, 1,187 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-methoxyphenyl)-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,062 g, 31,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,33 (dd, 1H, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,16 - 6,73 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,68 - 4,60 (m, 4H), 3,79 (d, 3H, J = 1,7 Hz), 3,49 (s, 1H), 3,37 (s, 4H), 2,24 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 501,3 (M^+ + 1).

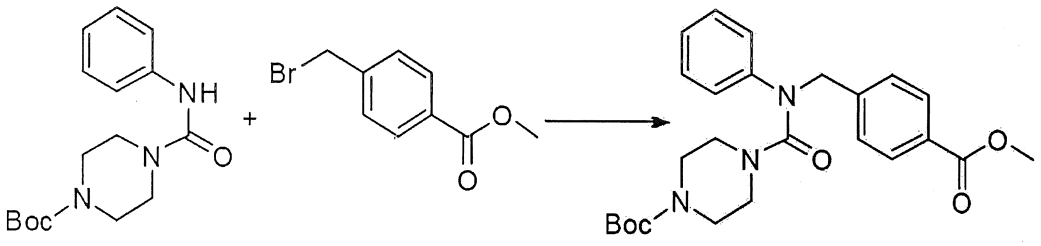
Ví dụ 398. Hợp chất 21954: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

Bước 1: Tert-Butyl 4-(phenylcacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



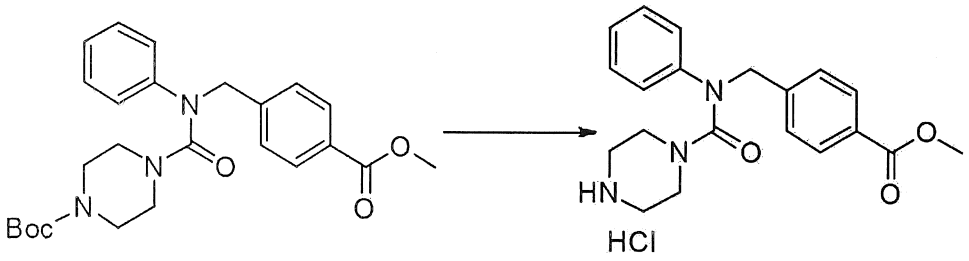
Dung dịch isoxyanatobenzen (0,435 ml, 4,000 mmol) và tert-butyl piperazin-1-cacboxylat (0,745 g, 4,000 mmol) trong dietylete (10 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (tert-butyl 4-(phenylcacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat, 1,220 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Tert-Butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



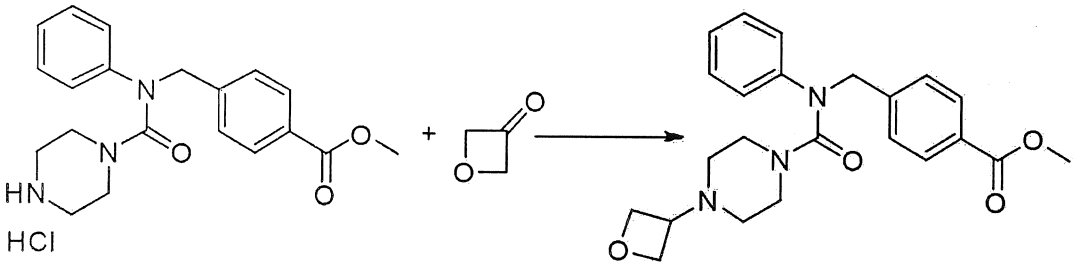
Dung dịch tert-butyl 4-(phenylcacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,577 g, 1,889 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,113 g, 2,834 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)benzoat (0,476 g, 2,078 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (0,671 g, 78,3%).

Bước 3: Metyl 4-((N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,671 g, 1,479 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,479 ml, 5,918 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 4-((N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,576 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

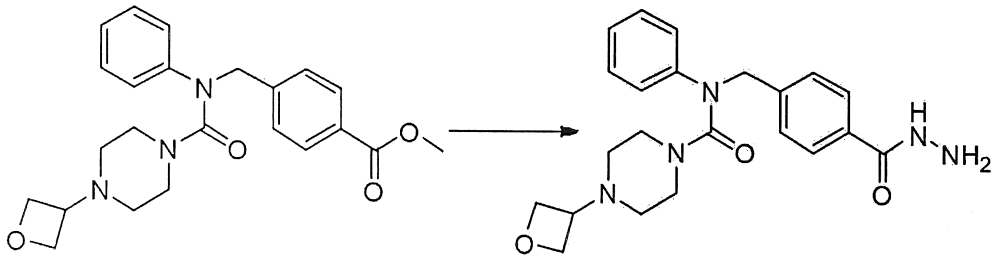
Bước 4: Metyl 4-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 4-((N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,576 g, 1,477 mmol), oxetan-3-on (0,130 ml, 2,216 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,470 g, 2,216 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được

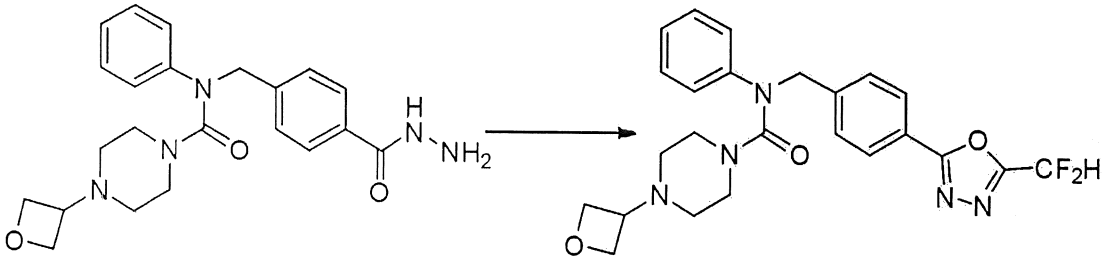
tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được metyl 4-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,535 g, 88,4%).

Bước 5: N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 4-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,535 g, 1,307 mmol) và hydrazin monohydrat (1,270 ml, 26,130 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,344 g, 64,2%).

Bước 6: Hợp chất 21954



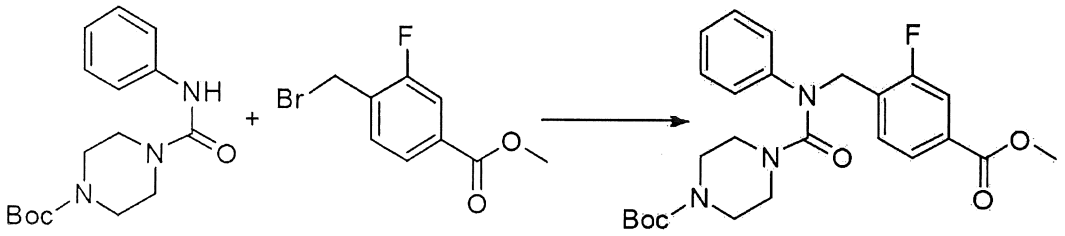
N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,344 g, 0,839 mmol), trietylamin (0,351 ml, 2,518 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,313 ml, 2,518 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong

diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 27,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,39 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,99 - 6,67 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 3,27 (s, 4H), 2,11 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 470,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 399. Hợp chất 21955: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit

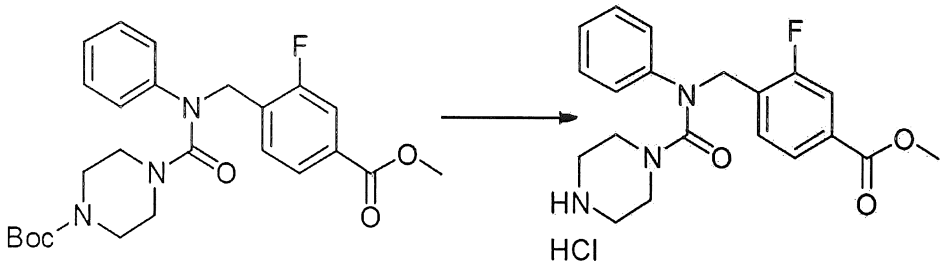
Bước 1: Tert-Butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-(phenylcacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,610 g, 1,998 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,120 g, 2,996 mmol) trong tetrahydrofuran (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,543 g, 2,197 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) để thu được tert-butyl 4-((2-flo-4-

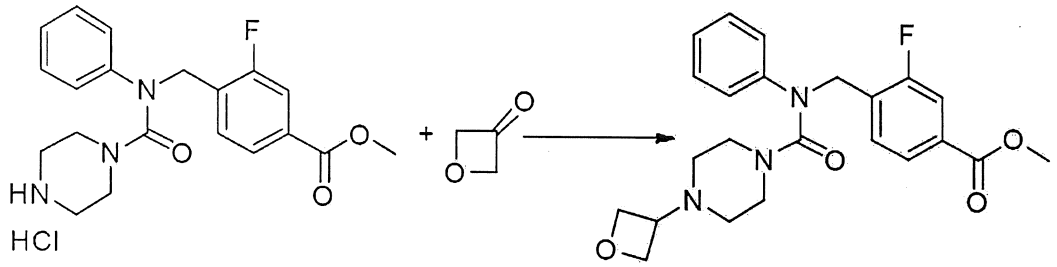
(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat dưới dạng dầu không màu (0,699 g, 74,2%).

Bước 2: Metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-((2-flo-4-(methoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperazin-1-cacboxylat (0,699 g, 1,482 mmol) và hydrogen clorua (dung dịch 4,00 M trong 1,4-dioxan, 1,482 ml, 5,929 mmol) trong diclorometan (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua, 0,604 g, 99,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

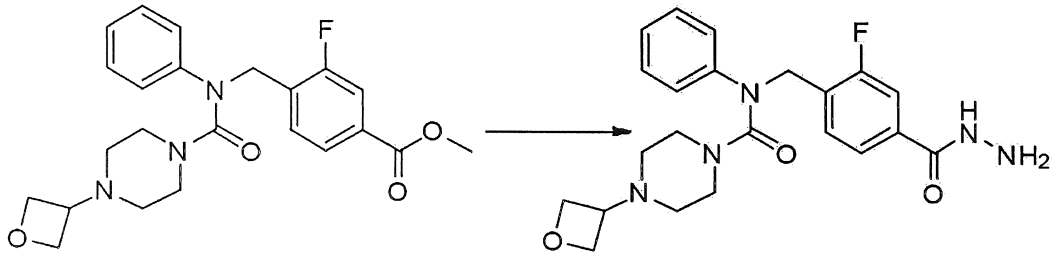
Bước 3: Metyl 3-flo-4-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat



Dung dịch metyl 3-flo-4-((N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat hydroclorua (0,604 g, 1,481 mmol), oxetan-3-on (0,130 ml, 2,221 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,471 g, 2,221 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết

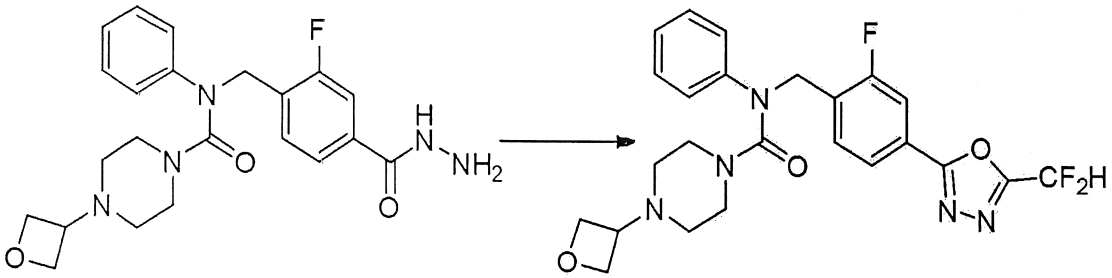
bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (metyl 3-flo-4-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat, 0,632 g, 99,8%, dầu màu vàng nhạt).

Bước 4: N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit



Metyl 3-flo-4-((4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamido)metyl)benzoat (0,632 g, 1,478 mmol) và hydrazin monohydrat (1,437 ml, 29,569 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,623 g, 98,5%).

Bước 5: Hợp chất 21955

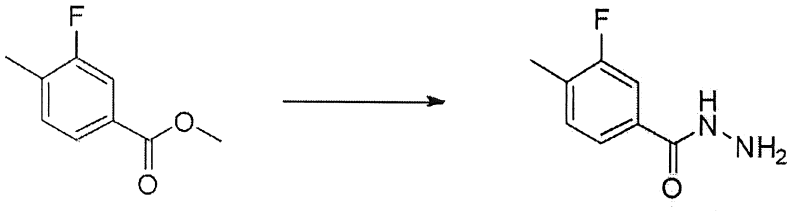


N-(2-Flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit (0,623 g, 1,457 mmol), trietylamin (0,609 ml, 4,371 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,543 ml, 4,371 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (4 ml) và tiếp đó được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperazin-1-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,195 g, 27,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 7,61 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 6,98 (m, 3H), 6,84 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 4,90 (s, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 4H), 3,40 (s, 1H), 3,28 (s, 4H), 2,12 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 488,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 400. Hợp chất 21956: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)ure

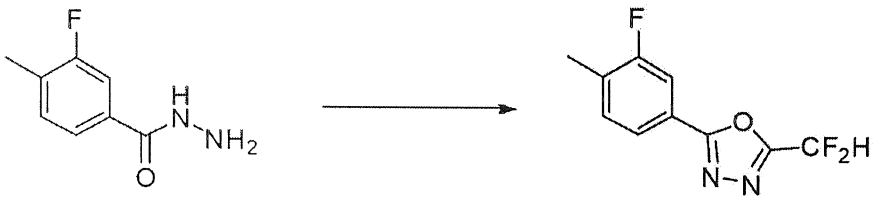
Bước 1: 3-Flo-4-metylbenzohydrazit



Metyl 3-flo-4-metylbenzoat (10,000 g, 59,464 mmol) và hydrazin monohydrat (28,900 ml, 594,636 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong etanol (150 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh

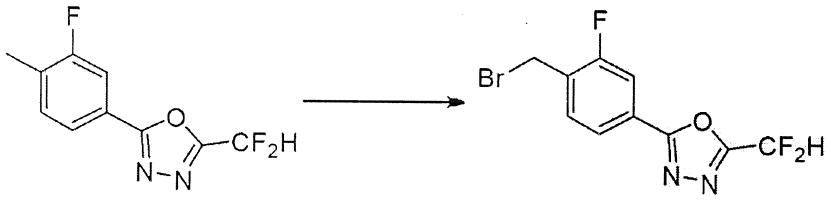
chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 3-flo-4-metylbenzohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng (9,600 g, 96,0%).

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



3-flo-4-metylbenzohydrazit (9,600 g, 52,689 mmol), imidazole (10,761 g, 158,068 mmol) và anhydrit 2,2-difloaxetic (19,651 ml, 158,068 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (200 ml) và tiếp đó được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm 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 (2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol, 11,900 g, 99,0%, chất rắn màu trắng).

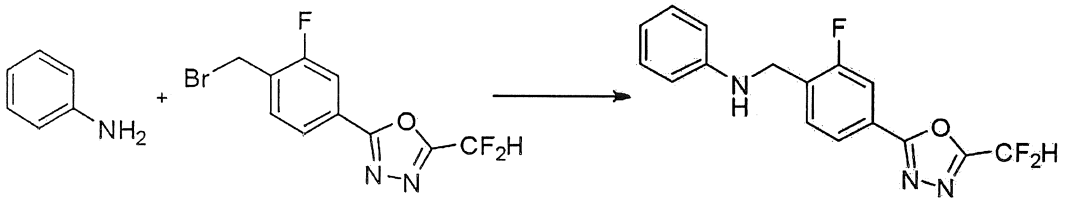
Bước 3: 2-(4-(Bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol



Dung dịch 2-(diflometyl)-5-(3-flo-4-metylphenyl)-1,3,4-oxadiazol (11,900 g, 52,154 mmol), 1-bromopyrolidin-2,5-dion (NBS, 9,747 g, 54,762 mmol) và azobisisobutyronitril (AIBN, 0,428 g, 2,608 mmol) trong diclorometan (200 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp

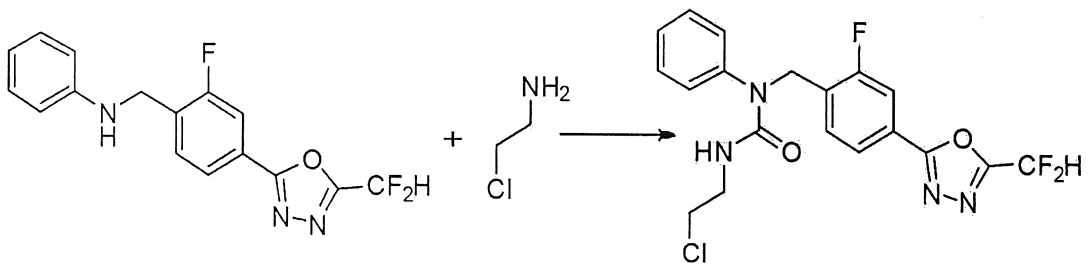
phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol dưới dạng chất rắn màu trắng (11,946 g, 74,6%).

Bước 4: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)anilin



Dung dịch 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (6,000 g, 19,540 mmol), anilin (1,784 ml, 19,540 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (6,807 ml, 39,079 mmol) trong axetonitril (50 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)anilin dưới dạng bọt màu trắng (4,939 g, 79,2%).

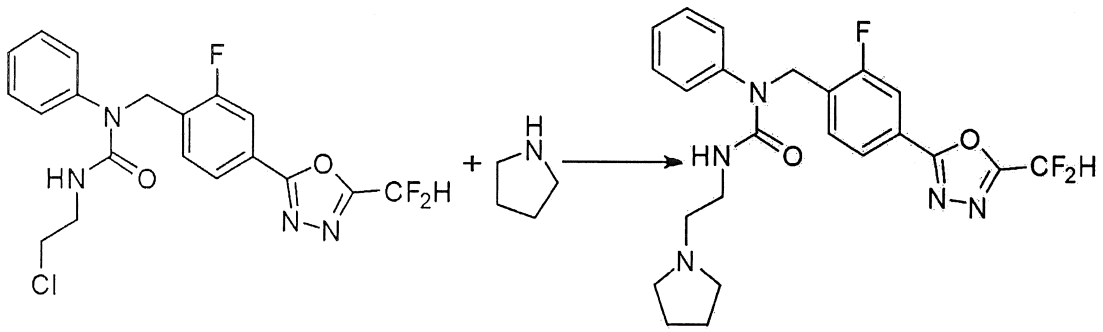
Bước 5: 3-(2-Cloroetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



Triphosgen (0,251 g, 0,846 mmol) được thêm vào dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)anilin (0,540 g, 1,691 mmol) và

N,N-diisopropyletylamin (1,767 ml, 10,148 mmol) trong diclorometan (5 ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở nhiệt độ phòng với 2-cloroetan-1-amin hydroclorua (0,196 g, 1,691 mmol), và được khuấy bổ sung trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 3-(2-cloroetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,712 g, 99,1%).

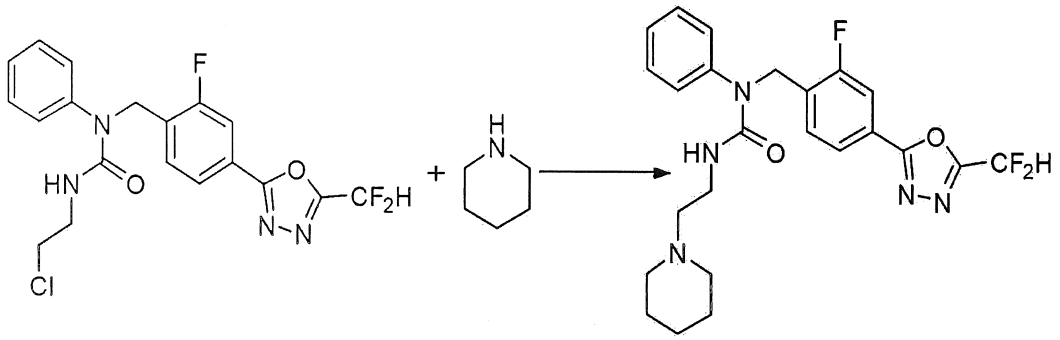
Bước 6: Hợp chất 21956



3-(2-cloroetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,030 g, 0,071 mmol), pyrolidin (0,005 g, 0,074 mmol) và trietylamin (0,020 ml, 0,141 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,018 g, 55,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 9,9, 1,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,25 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,44 - 2,49 (m, 6H), 2,04 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 460,0 (M^+ + 1).

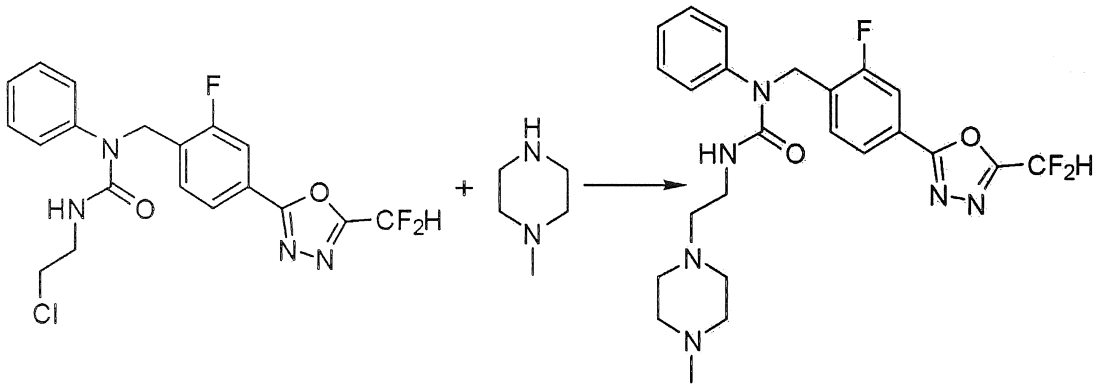
Ví dụ 401. Hợp chất 21957: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(piperidin-1-yl)etyl)ure



3-(2-cloroetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,118 mmol), piperidin (0,013 ml, 0,129 mmol) và trietylamin (0,033 ml, 0,235 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(piperidin-1-yl)etyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,031 g, 55,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,62 (dd, 2H, J = 8,8, 6,6 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 6,84 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,14 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,18 (s, 4H), 1,22 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 474,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 402. Hợp chất 21958: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure

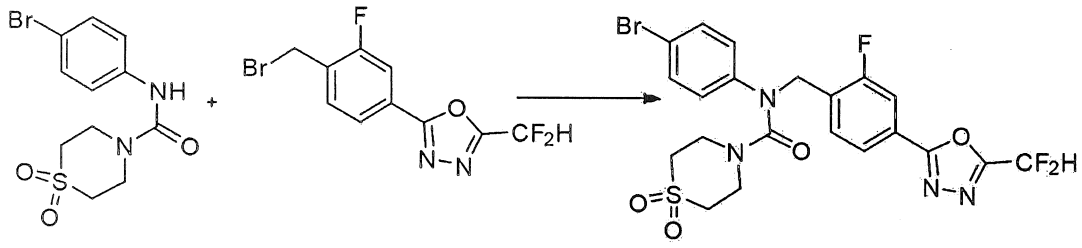


3-(2-cloroetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,118 mmol), 1-metylpiperazin (0,014 ml, 0,129 mmol) và trietylamin (0,033 ml, 0,235 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (2 ml) và tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,029 g, 50,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,41 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,5 Hz), 5,12 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,31 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 2,77 - 1,69 (m, 13H); LRMS (ES) m/z 489,1 (M^+ + 1).

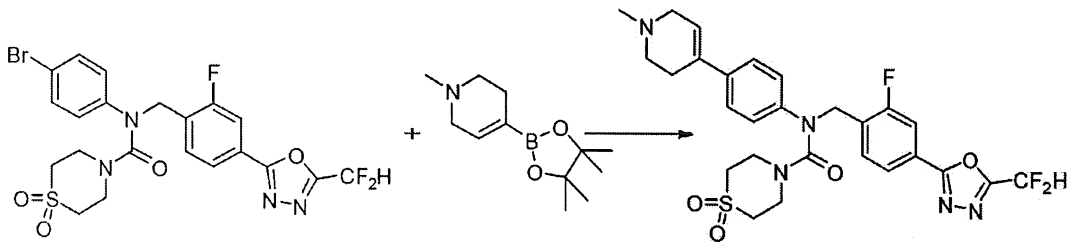
Ví dụ 403. Hợp chất 21970: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch N-(4-bromophenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,250 g, 0,750 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,242 g, 0,788 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,032 g, 0,788 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,208 g, 49,6%).

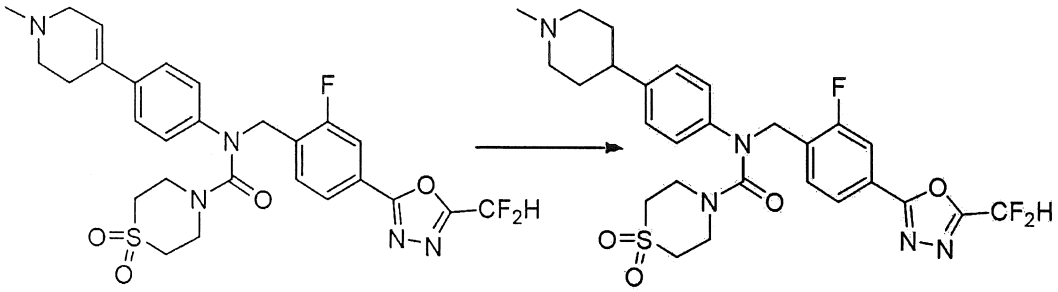
Bước 2: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



N-(4-bromophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,358 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (0,096 g, 0,429 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl2, 0,012 g, 0,018 mmol) và xesi cacbonat (0,349 g, 1,073 mmol) trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng và tiếp đó được làm nóng

ở 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 20 phút và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu cam (0,159 g, 77,3%).

Bước 3: Hợp chất 21970



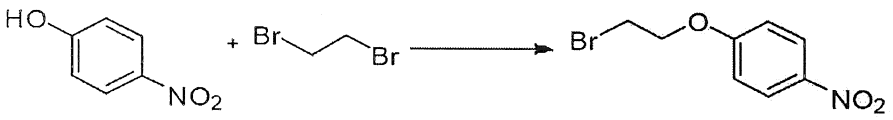
Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,261 mmol) trong metanol (5 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ Pd/C 10% (20 mg) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở 40°C dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng rồi được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,040 g, 26,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 10,1, 1,5 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 - 7,27 (m, 2H), 7,10 - 6,80 (m, 3H),

4,92 (s, 2H), 3,72 - 3,70 (m, 4H), 3,47 (brs, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 10H), 2,41 (brs, 2H), 1,98 (d, 2H, J = 13,4 Hz); LRMS (ES) m/z 578,1 (M^+ + 1).

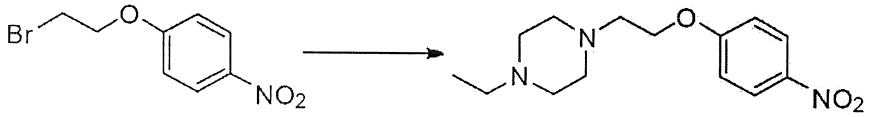
Ví dụ 404. Hợp chất 21971: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: 1-(2-Bromoethoxy)-4-nitrobenzen



Dung dịch 4-nitrophenol (2,000 g, 14,377 mmol), 1,2-dibromoetan (2,478 ml, 28,754 mmol) và kali cacbonat (5,961 g, 43,131 mmol) trong axetonitril (30 ml) được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(2-bromoethoxy)-4-nitrobenzen dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,130 g, 32,1%).

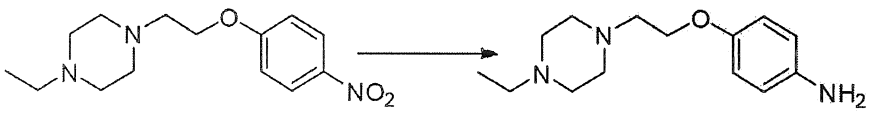
Bước 2: 1-Etyl-4-(2-(4-nitrophenoxy)etyl)piperazin



Dung dịch 1-(2-bromoethoxy)-4-nitrobenzen (0,500 g, 2,032 mmol), etylpiperazin (0,284 ml, 2,235 mmol) và kali cacbonat (0,421 g, 3,048 mmol) trong axetonitril (20 ml) được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, 1-Etyl-4-(2-(4-

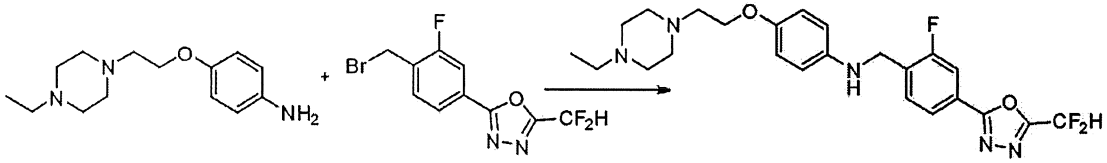
nitrophenoxy)etyl)piperazin được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,570 g, 100,4%, dầu màu vàng).

Bước 3: 4-(2-(4-Etylpiperazin-1-yl)ethoxy)anilin



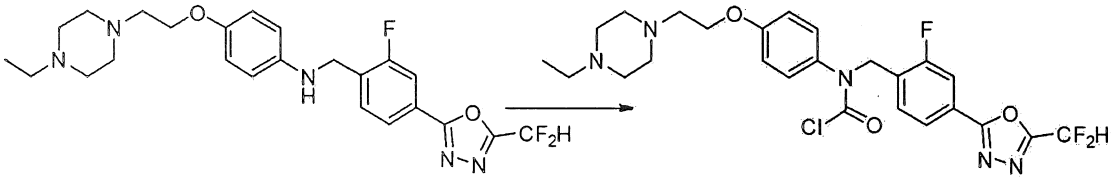
Dung dịch 1-etyl-4-(2-(4-nitrophenoxy)etyl)piperazin (0,570 g, 2,041 mmol) trong metanol (10 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ Pd/C 10% (80 mg), được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 18 giờ, được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp, 4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)anilin được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,501 g, 98,5%, dầu màu đỏ).

Bước 4: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)anilin



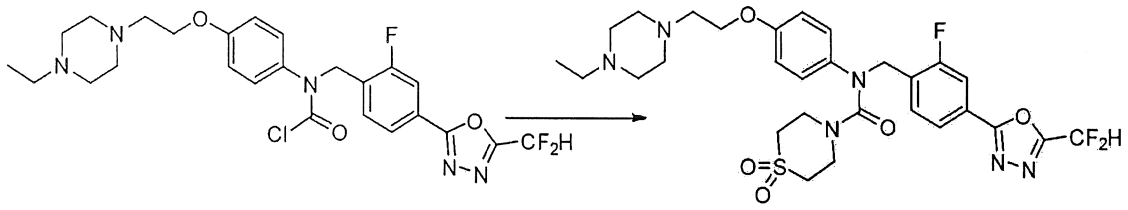
4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)anilin (0,250 g, 1,003 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,308 g, 1,003 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,524 ml, 3,008 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)anilin dưới dạng dầu màu vàng (0,161 g, 33,8%).

Bước 5: 4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenyl)cacbamic clorua



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)anilin (0,160 g, 0,336 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với triphosgen (0,050 g, 0,168 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,176 ml, 1,009 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp, (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenyl)cacbamic clorua được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,180 g, 99,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 6: Hợp chất 21971



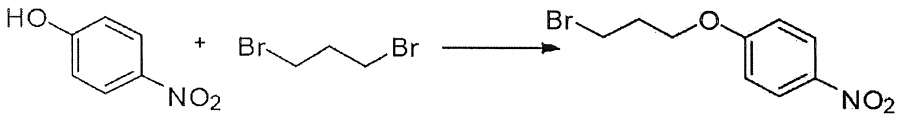
Dung dịch thiomorpholin (0,090 g, 0,669 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,027 g, 0,669 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenyl)cacbamic clorua (0,180 g, 0,335 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,061 g, 28,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,55 (t, 1H, J = 51,3 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,87 (s, 2H), 4,04 - 4,03 (m, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,89 (s, 4H), 2,70 - 2,50 (m, 12H), 1,06 (brs, 3H), 1,06 (brs, 3H); LRMS (ES) m/z 637,3 (M^+ + 1).

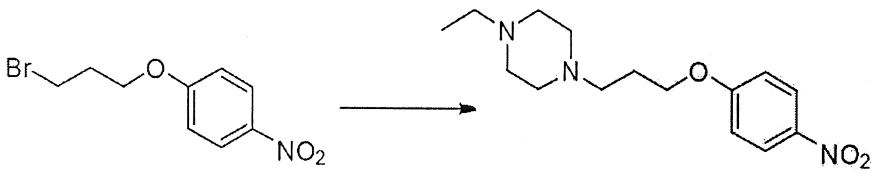
Ví dụ 405. Hợp chất 21972: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: 1-(3-Bromopropoxy)-4-nitrobenzen



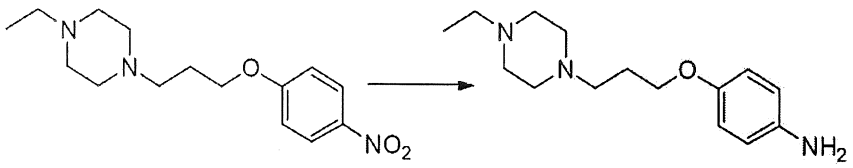
Dung dịch 4-nitrophenol (2,000 g, 14,377 mmol), 1,3-dibromopropan (2,919 ml, 28,754 mmol) và kali cacbonat (5,961 g, 43,131 mmol) trong axetonitril (30 ml) được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(3-bromopropoxy)-4-nitrobenzen dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,990 g, 80,0%).

Bước 2: 1-Etyl-4-(3-(4-nitrophenoxy)propyl)piperazin



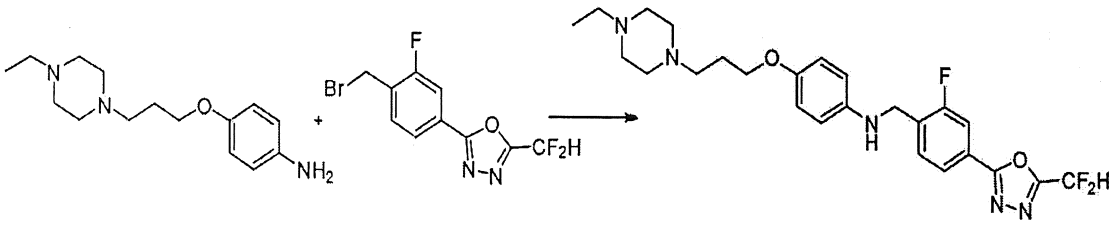
Dung dịch 1-(3-bromopropoxy)-4-nitrobenzen (0,500 g, 1,922 mmol), etylpiperazin (0,269 ml, 2,115 mmol) và kali cacbonat (0,399 g, 2,884 mmol) trong axetonitril (20 ml) được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, 1-Etyl-4-(3-(4-nitrophenoxy)propyl)piperazin được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,562 g, 99,6%, dầu màu vàng).

Bước 3: 4-(3-(4-Etylpiperazin-1-yl)propoxy)anilin



Dung dịch 1-etyl-4-(3-(4-nitrophenoxy)propyl)piperazin (0,562 g, 1,916 mmol) trong metanol (20 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung nhỏ giọt từ từ Pd/C 10% (80 mg), được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (bóng H_2) trong 3 giờ, được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp, 4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)anilin được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,537 g, 106,4%, dầu màu đỏ).

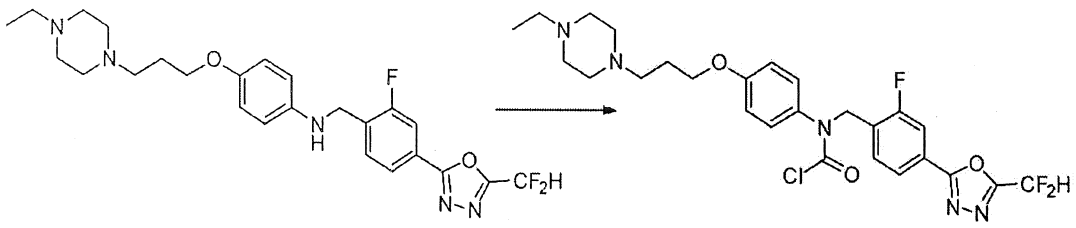
Bước 4: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)anilin



4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)anilin (0,300 g, 1,139 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,385 g, 1,253 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,208 ml, 1,196 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng

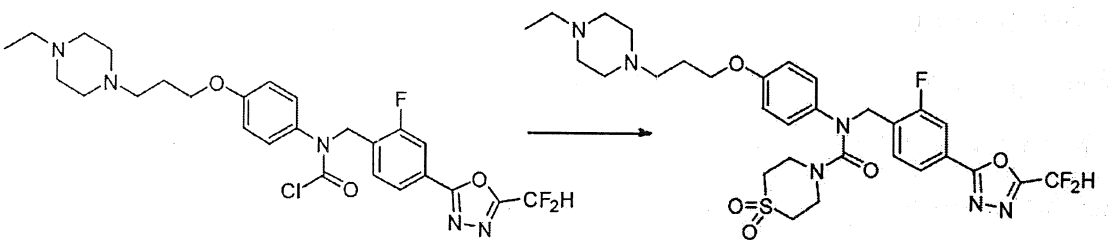
trong tetrahydrofuran (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)anilin dưới dạng dầu màu vàng (0,417 g, 74,8%).

Bước 5: 4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)phenyl)cacbamic clorua



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)anilin (0,182 g, 0,372 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở 0°C với triphosgen (0,055 g, 0,186 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,194 ml, 1,115 mmol), và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp, (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)phenyl)cacbamic clorua được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,200 g, 97,5%, dầu màu vàng).

Bước 6: Hợp chất 21972

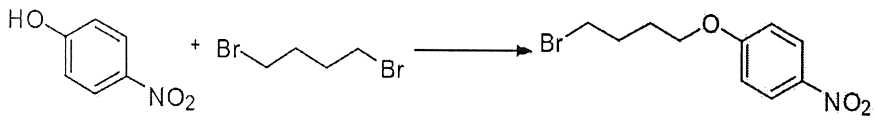


Dung dịch thiomorpholin (0,098 g, 0,725 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,029 g, 0,725 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)phenyl)cacbamic clorua (0,200 g, 0,362 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(3-(4-etylpiperazin-1-yl)propoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,041 g, 17,4%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,55 (t, 1H, J = 51,3 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,86 (s, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,55 (s, 4H), 2,90 - 2,89 (m, 4H), 2,46 - 2,28 (m, 12H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 651,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 406. Hợp chất 21973: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

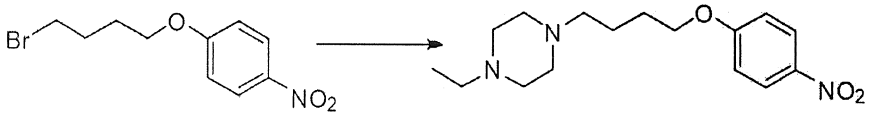
Bước 1: 1-(4-Bromobutoxy)-4-nitrobenzen



Dung dịch 4-nitrophenol (2,000 g, 14,377 mmol), 1,4-dibromobutan (6,209 g, 28,754 mmol) và kali cacbonat (5,961 g, 43,131 mmol) trong axetonitril (30 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl

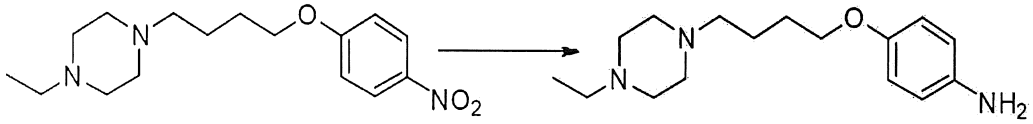
axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) để thu được 1-(4-bromobutoxy)-4-nitrobenzen dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,700 g, 68,5%).

Bước 2: 1-Etyl-4-(4-(4-nitrophenoxy)butyl)piperazin



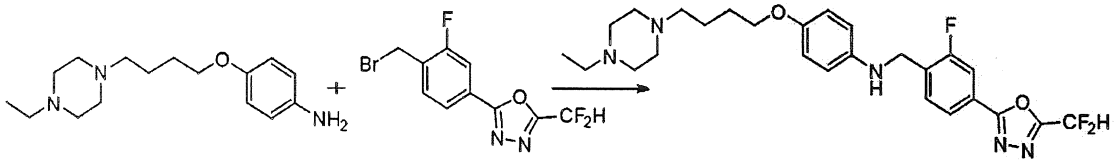
Dung dịch 1-(4-bromobutoxy)-4-nitrobenzen (0,500 g, 1,824 mmol), etylpiperazin (0,255 ml, 2,006 mmol) và kali cacbonat (0,378 g, 2,736 mmol) trong axetonitril (20 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được làm nóng hồi lưu trong 17 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không, 1-Etyl-4-(4-(4-nitrophenoxy)butyl)piperazin được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,558 g, 99,5%, dầu màu vàng).

Bước 3: 4-(4-(4-Etylpiperazin-1-yl)butoxy)anilin



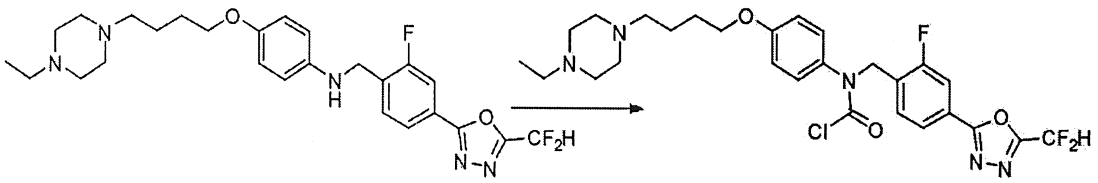
Dung dịch 1-etyl-4-(4-(4-nitrophenoxy)butyl)piperazin (0,558 g, 1,815 mmol) trong metanol (20 ml) was slowly added dropwise ở nhiệt độ phòng với 10%-Pd/C (80 mg), được khuấy ở cùng nhiệt độ dưới điều kiện khí hydro (H_2 balloon) trong 4 giờ, được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và được cô đặc dưới áp suất thấp, 4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)anilin được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,501 g, 99,5%, dầu màu đỏ).

Bước 4: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)anilin



4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)anilin (0,250 g, 0,901 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,277 g, 0,901 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,471 ml, 2,704 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong tetrahydrofuran (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)anilin dưới dạng dầu màu vàng (0,149 g, 32,8%).

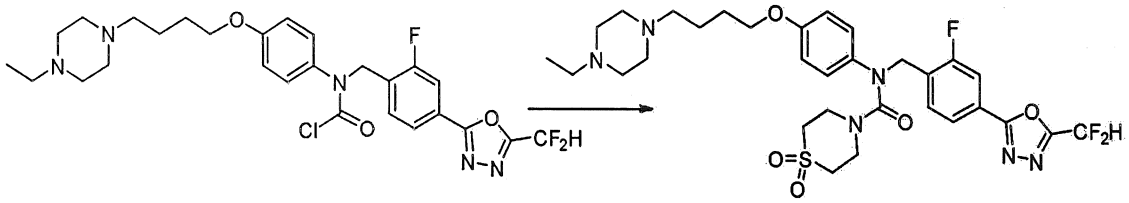
Bước 5: 4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)phenyl)cacbamic clorua



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)anilin (0,149 g, 0,296 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với triphosgen (0,004 g, 0,015 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,155 ml, 0,888 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp, (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(4-(4-etylpiperazin-1-

yl)butoxy)phenyl)cacbamic clorua được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,160 g, 95,5%, dầu màu vàng).

Bước 6: Hợp chất 21973

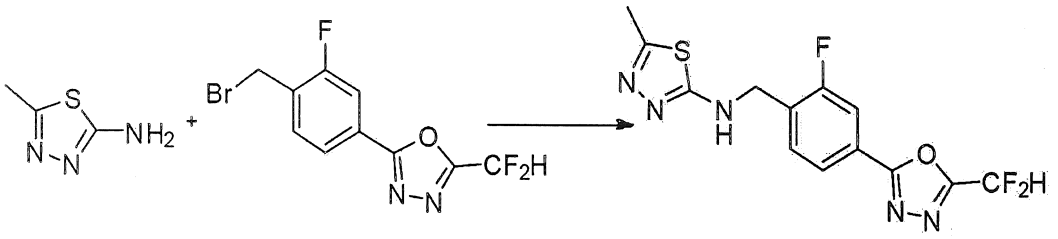


Dung dịch natri hydrua (60,00%, 0,023 g, 0,565 mmol) và thiomorpholin (0,076 g, 0,565 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với (4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)phenyl)cacbamic clorua (0,160 g, 0,283 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(4-(4-(4-etylpiperazin-1-yl)butoxy)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng dầu màu vàng (0,104 g, 55,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,55 (t, 1H, J = 51,3 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,86 (s, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,55 (s, 4H), 2,89 (s, 4H), 2,34 - 2,29 (m, 12H), 1,70 - 1,66 (m, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7,1 Hz); LRMS (ES) m/z 665,2 (M^+ + 1).

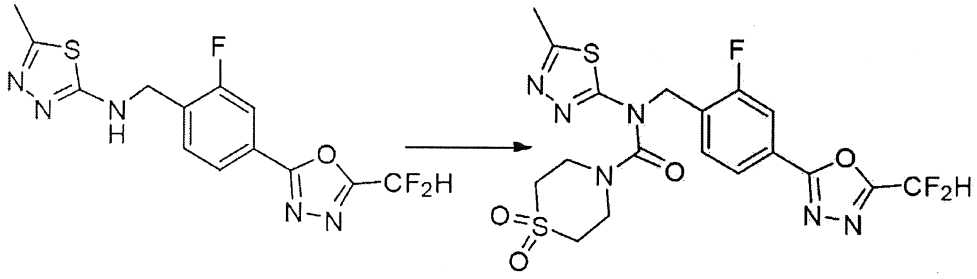
Ví dụ 407. Hợp chất 21979: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin



Dung dịch 5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (0,200 g, 1,737 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,533 g, 1,737 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,908 ml, 5,211 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (4 ml) và diclorometan (4 ml) và được khuấy. Kết tủa được lọc, được rửa bằng diclorometan, và được sấy khô để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,095 g, 16,0%).

Bước 2: Hợp chất 21979

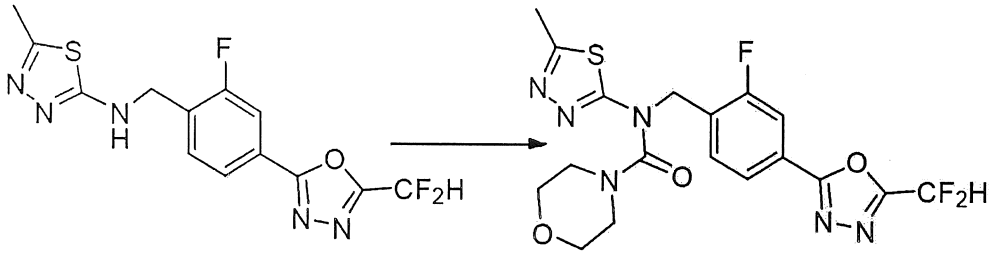


Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (0,080 g, 0,234 mmol), triphosgen (60,00%, 0,122 g, 0,246 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,122 ml, 0,703 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được trộn với thiomorpholin (0,035 g, 0,258 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(5-

metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,003 g, 2,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,69 - 7,44 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,11 - 3,10 (m, 4H), 2,47 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 503,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 408. Hợp chất 21980: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)morpholin-4-cacboxamit

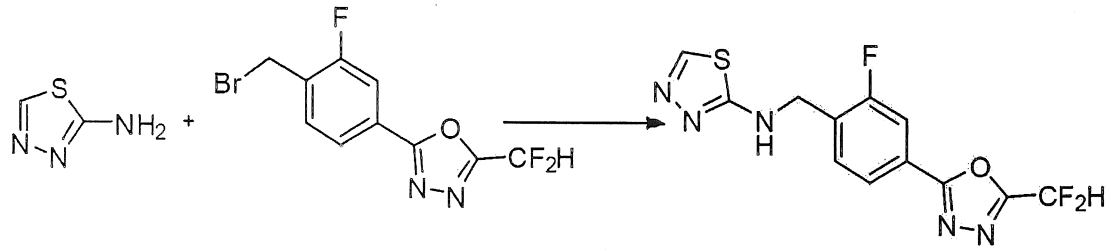


Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin (0,030 g, 0,088 mmol), trietylamin (0,018 ml, 0,132 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,001 g, 0,009 mmol) trong diclorometan (5 ml) được trộn ở nhiệt độ phòng với morpholin-4-cacbonyl clorua (0,020 g, 0,132 mmol), được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,017 g, 42,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 463,0 (M^+ + 1).

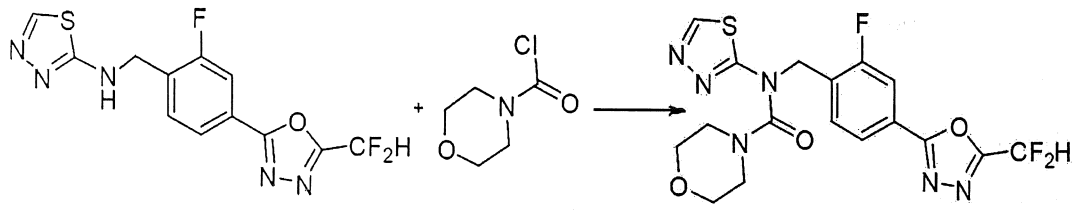
Ví dụ 409. Hợp chất 21981: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin



Dung dịch 1,3,4-thiadiazol-2-amin (0,200 g, 1,978 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,607 g, 1,978 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,033 ml, 5,933 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ và được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50-100%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin dưới dạng dầu màu vàng (0,100 g, 15,4%).

Bước 2: Hợp chất 21981



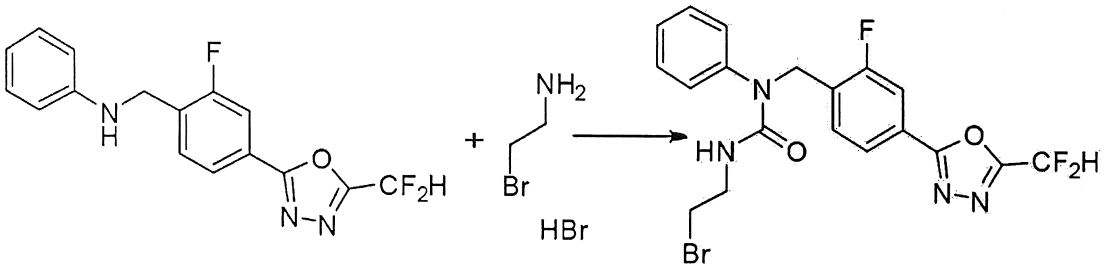
Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin (0,100 g, 0,306 mmol), morpholin-4-cacbonyl clorua (0,070 ml, 0,611 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,160 ml, 0,917 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,004 g, 0,031 mmol) trong diclorometan (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng

diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-50%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,015 g, 11,1%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, J = 51,6 Hz), 5,58 (s, 2H), 3,73 - 3,70 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 441,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 410. Hợp chất 21982: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-morpholinoetyl)-1-phenylure

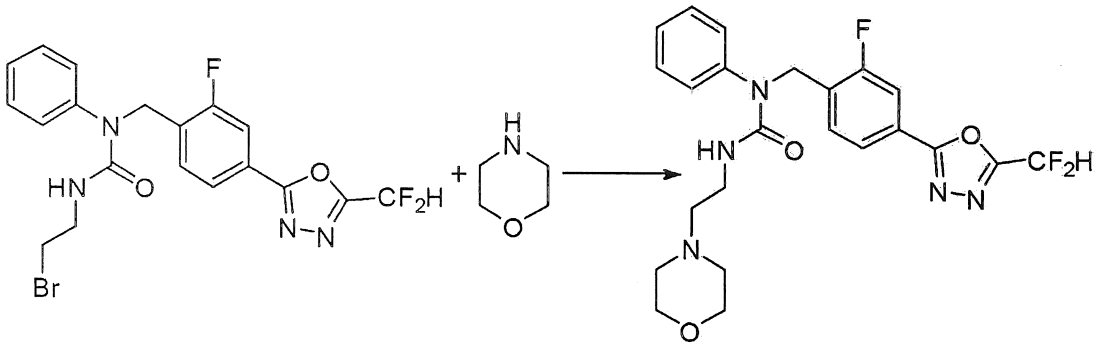
Bước 1: 3-(2-Bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



Triphosgen (2,295 g, 7,734 mmol) được thêm vào dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)anilin (4,939 g, 15,469 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (16,166 ml, 92,812 mmol) trong diclorometan (50 ml) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý ở nhiệt độ phòng với 2-bromoetan-1-amin hydrobromua (4,754 g, 23,203 mmol) và được khuấy bổ sung trong 4 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-10%)

để thu được 3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (2,764 g, 38,1%).

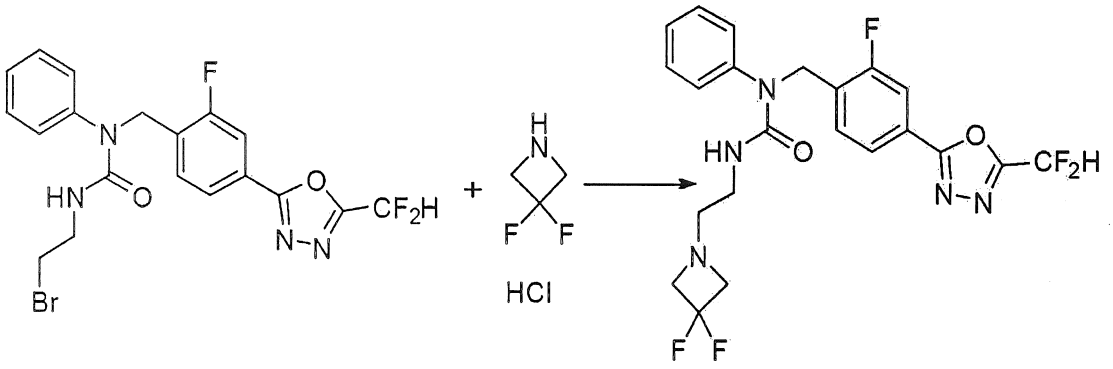
Bước 2: Hợp chất 21982



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và morpholin (0,010 ml, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (5 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-morpholinoetyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,023 g, 45,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,11 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,32 (td, 2H, J = 6,0, 4,7 Hz), 2,41 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,34 (t, 4H, J = 4,6 Hz); LRMS (ES) m/z 476,3 (M^+ + 1).

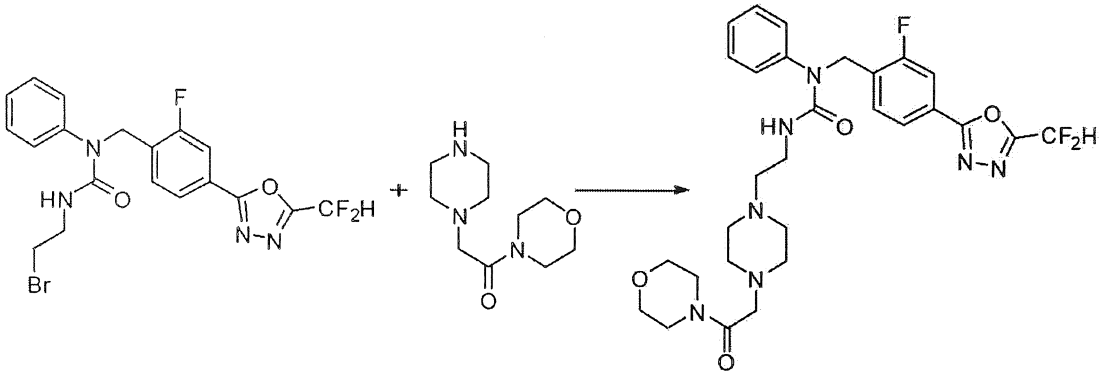
Ví dụ 411. Hợp chất 21983: 3-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 3,3-difloazetidin hydroclorua (0,015 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (1 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,005 g, 9,7%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,41 (dd, 2H, J = 8,2, 7,0 Hz), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, J = 12,0 Hz), 3,26 (q, 2H, J = 5,9 Hz), 2,65 (tt, 2H, J = 6,0, 1,2 Hz); LRMS (ES) m/z 482,3 (M^+ + 1).

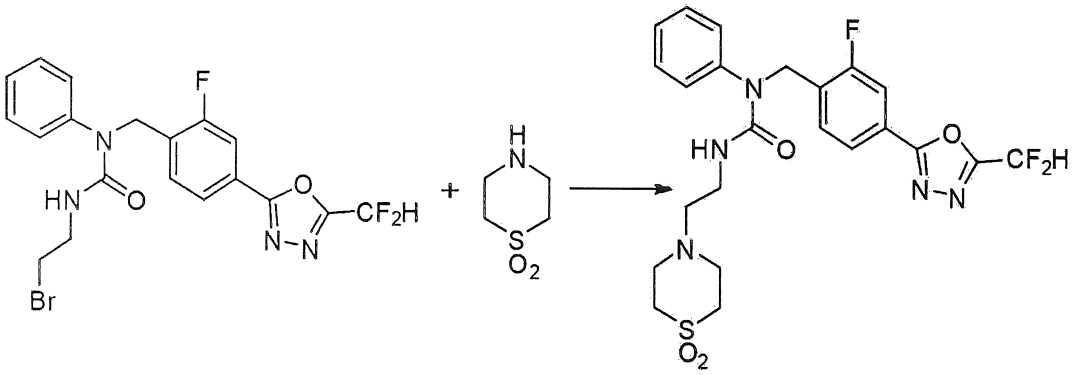
Ví dụ 412. Hợp chất 21984: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(2-morpholino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-morpholino-2-(piperazin-1-yl)etan-1-on (0,025 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(2-morpholino-2-oxoetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng chất rắn màu vàng (0,013 g, 20,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,03 - 6,82 (m, 2H), 5,10 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 4H), 3,65 - 3,59(m, 4H), 3,30 (q, 2H, J = 5,6 Hz), 3,11 (s, 2H), 2,65 - 2,05(m, 10H); LRMS (ES) m/z 602,0 (M^+ + 1).

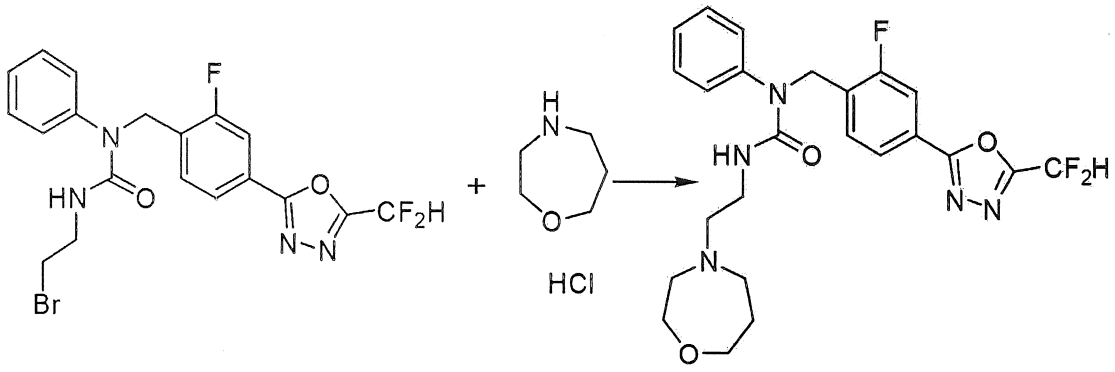
Ví dụ 413. Hợp chất 21985: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,016 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)-1-phenylure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,009 g, 16,1%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 4,81 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 3,33 (td, 2H, J = 6,1, 5,1 Hz), 2,93 (dd, 4H, J = 7,1, 3,6 Hz), 2,85 (dd, 4H, J = 6,5, 3,4 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 524,1 (M^+ + 1).

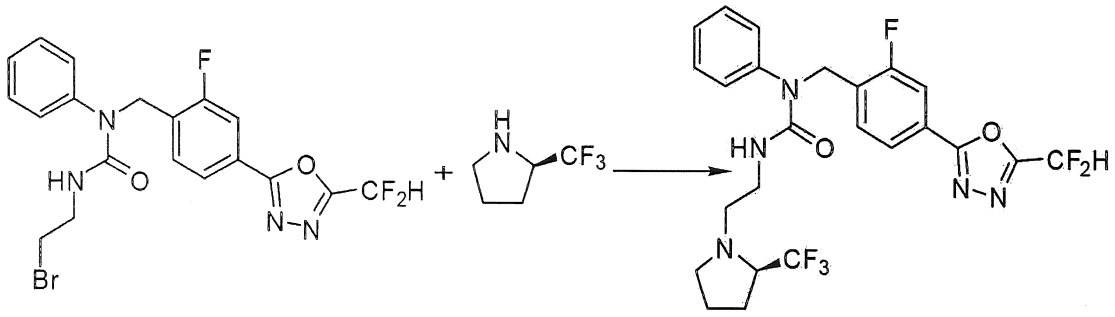
Ví dụ 414. Hợp chất 21986: 3-(2-(1,4-Oxazepan-4-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1,4-oxazepan hydroclorua (0,016 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (1 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(1,4-oxazepan-4-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu trắng (0,004 g, 7,7%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,17 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,47 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,29 (q, 2H, J = 5,6 Hz), 2,56 (dt, 6H, J = 19,0, 6,5 Hz), 1,74 - 1,57 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 490,0 (M^+ + 1).

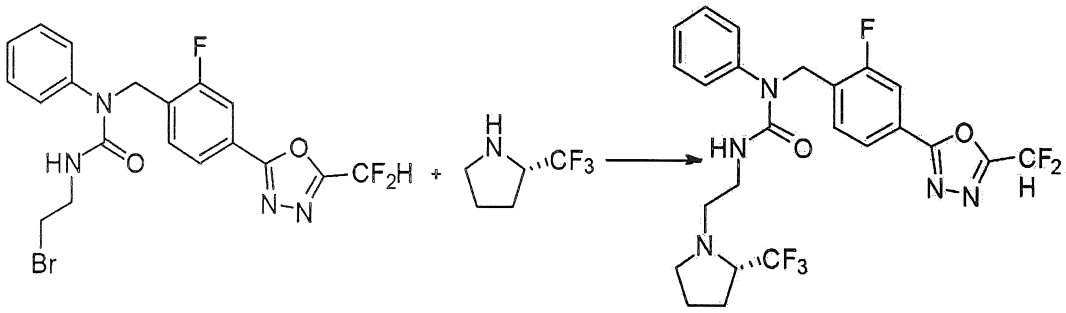
Ví dụ 415. Hợp chất 21987: (R)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)etyl)ure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và (R)-2-(triflometyl)pyrolidin (0,016 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được (R)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)etyl)ure dưới dạng dầu màu vàng (0,015 g, 26,7%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,04 - 6,82 (m, 1H), 5,10 - 4,99 (m, 2H), 4,94 (dd, 1H, J = 6,6, 3,6 Hz), 3,46 (dddd, 1H, J = 13,6, 6,6, 4,9, 3,5 Hz), 3,21 (ddt, 1H, J = 14,0, 10,5, 4,0 Hz), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,93 (ddd, 1H, J = 12,2, 10,6, 4,9 Hz), 2,68 (dt, 1H, J = 12,2, 3,9 Hz), 2,31 (ddd, 1H, J = 10,5, 8,8, 5,8 Hz), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 528,1 (M^+ + 1).

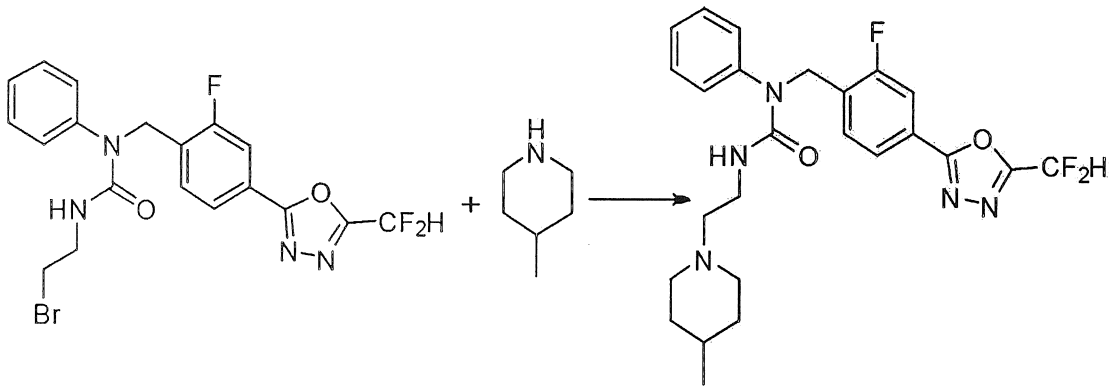
Ví dụ 416. Hợp chất 21988: (S)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)etyl)ure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và (S)-2-(triflometyl)pyrolidin (0,016 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được (S)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)etyl)ure dưới dạng dầu màu vàng (0,021 g, 37,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,03 - 6,82 (m, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 2H), 4,94 (dd, 1H, J = 6,6, 3,6 Hz), 3,46 (dddd, 1H, J = 13,6, 6,5, 4,9, 3,5 Hz), 3,21 (ddt, 1H, J = 14,0, 10,5, 4,0 Hz), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (ddd, 1H, J = 12,2, 10,6, 4,9 Hz), 2,68 (dt, 1H, J = 12,2, 3,9 Hz), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 528,0 (M^+ + 1).

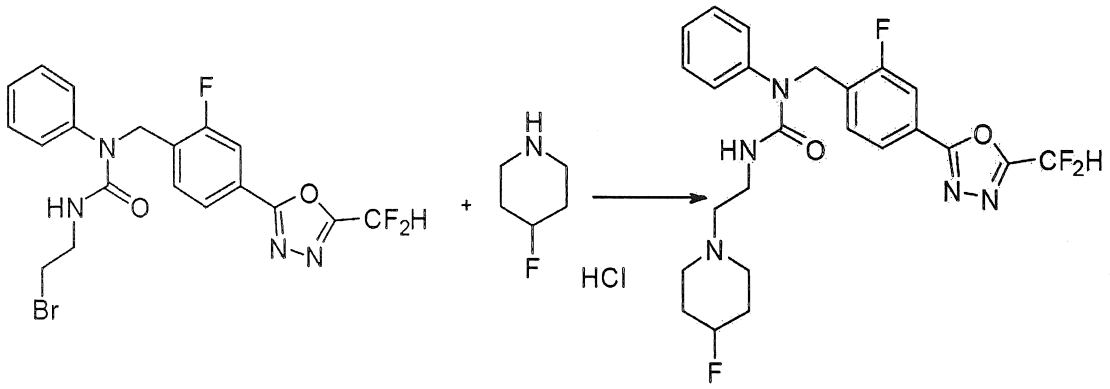
Ví dụ 417. Hợp chất 21989: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-metylpiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 4-metylpiperidin (0,012 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-metylpiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,023 g, 44,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,25 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,69 (d, 1H, J = 41,4 Hz), 1,51 (d, 2H, J = 12,5 Hz), 0,87 (d, 5H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 488,0 (M^+ + 1).

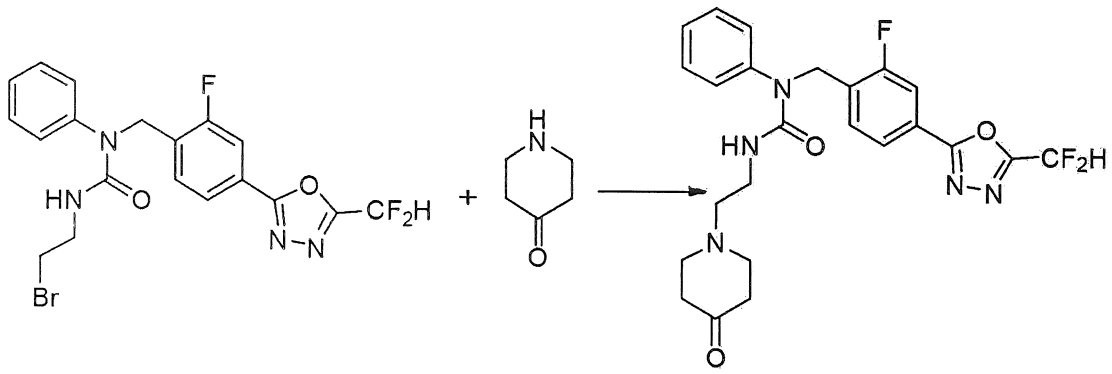
Ví dụ 418. Hợp chất 21990: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-flopiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 4-flopiperidin hydroclorua (0,016 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong diclorometan (1 ml) và tiếp đó 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 thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-flopiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,006 g, 11,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,8 Hz), 5,13 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,58 (d, 1H, J = 48,7 Hz), 3,30 (q, 2H, J = 5,6 Hz), 2,50 (s, 2H), 2,41 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,27 - 2,21 (m, 2H), 1,80 - 1,53 (m, 5H); LRMS (ES) m/z 492,0 (M^+ + 1).

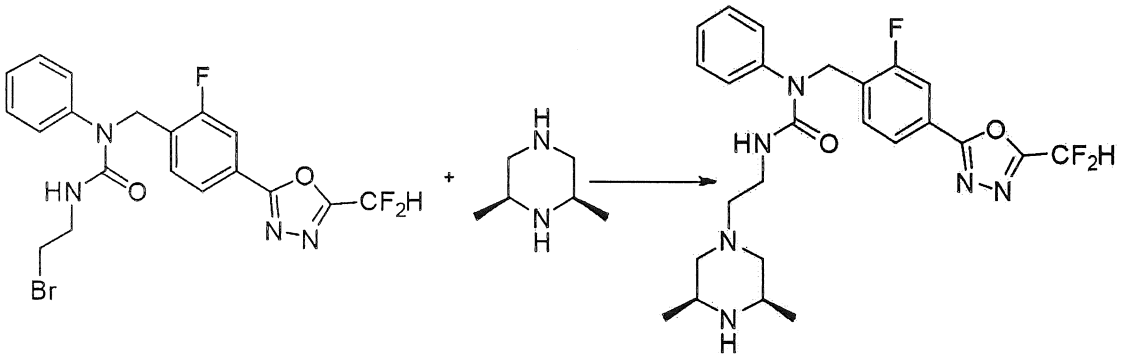
Ví dụ 419. Hợp chất 21991: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-oxopiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và piperidin-4-on (0,012 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-oxopiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,008 g, 15,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,10 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,36 (td, 2H, J = 6,1, 4,9 Hz), 2,66 (t, 4H, J = 6,0 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,23 (t, 4H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 488,3 (M^+ + 1).

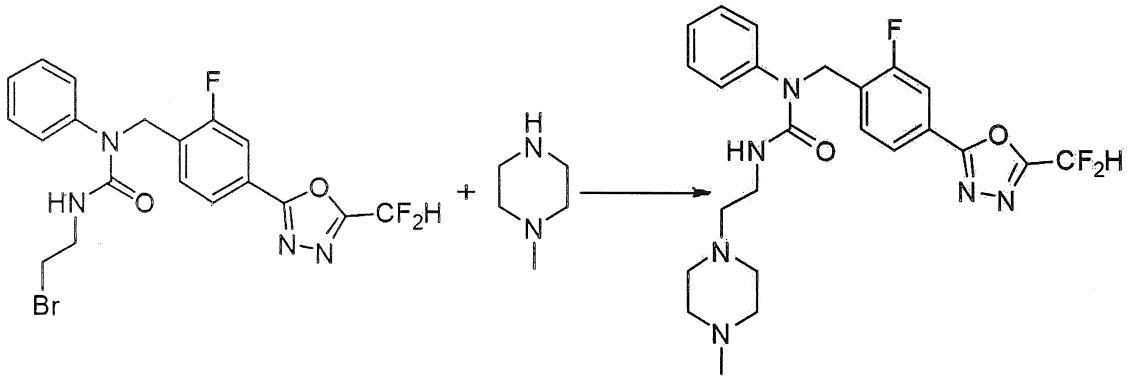
Ví dụ 420. Hợp chất 21992: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin (0,013 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,021 g, 39,2%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,32 (td, 2H, J = 6,1, 4,8 Hz), 2,59 (d, 4H, J = 10,2 Hz), 2,40 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 1,65 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 503,1 (M^+ + 1).

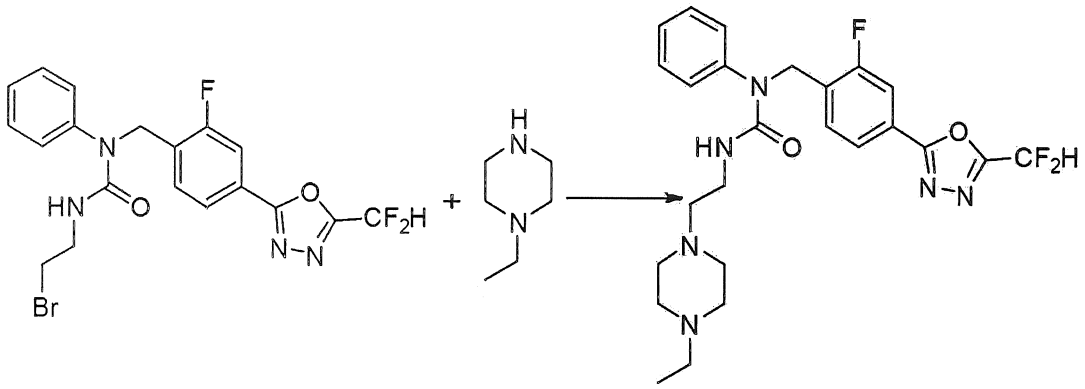
Ví dụ 421. Hợp chất 21993: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-metylpiperazin (0,013 ml, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,018 g, 34,6%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (ddt, 1H, J = 8,0, 6,8, 1,2 Hz), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,03 - 6,83 (m, 1H), 5,12 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,31 (td, 2H, J = 6,1, 4,8 Hz), 2,42 (t, 7H, J = 6,1 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,92 - 1,49 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 489,0 (M^+ + 1).

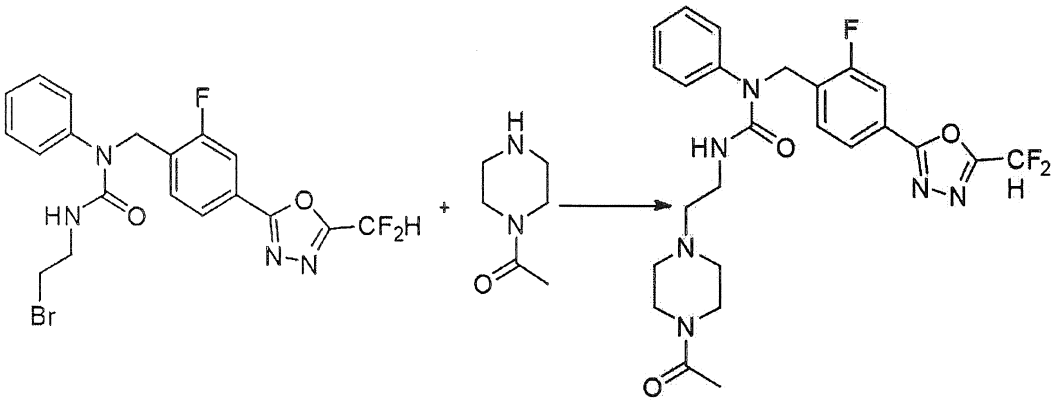
Ví dụ 422. Hợp chất 21994: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-etylpiperazin (0,013 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,019 g, 35,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,40 (dd, 2H, J = 8,3, 7,2 Hz), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,12 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,31 (td, 2H, J = 6,1, 4,8 Hz), 2,41 (dt, 12H, J = 26,4, 5,0 Hz), 1,09 (t, 3H, J = 7,2 Hz); LRMS (ES) m/z 503,0 (M^+ + 1).

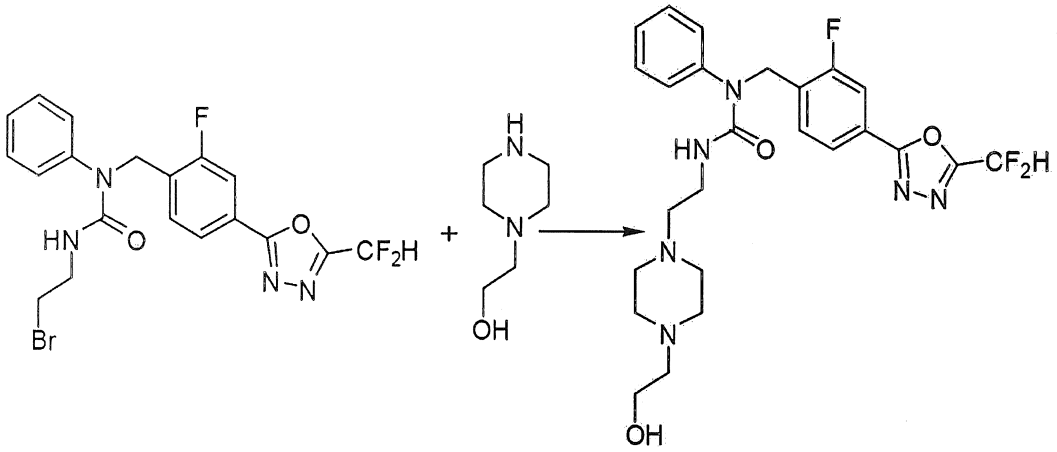
Ví dụ 423. Hợp chất 21995: 3-(2-(4-Axetylpiperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(piperazin-1-yl)etan-1-on (0,015 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-axetylpiperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,015 g, 27,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,03 - 6,83 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 3,33 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,44 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,33 (dt, 4H, J = 30,2, 5,1 Hz), 2,07 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 517,3 (M^+ + 1).

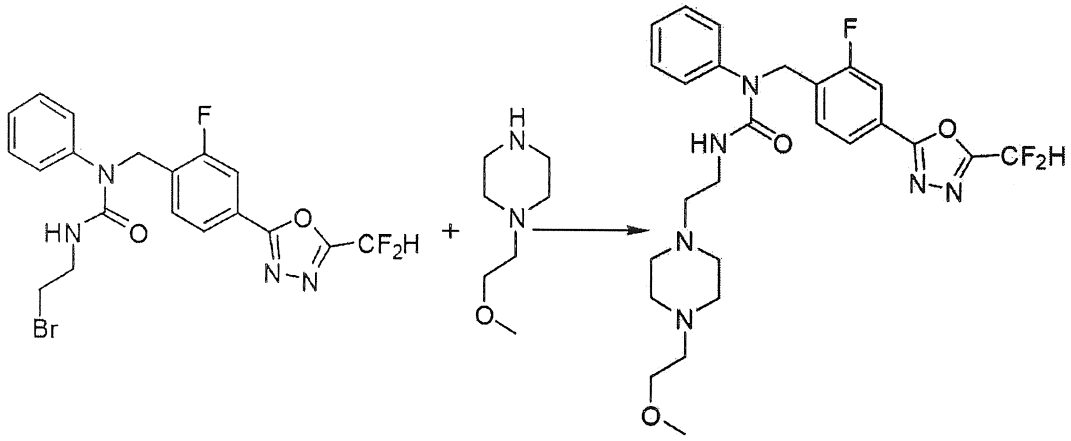
Ví dụ 424. Hợp chất 21996: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 2-(piperazin-1-yl)etan-1-ol (0,015 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010 g, 18,1%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (ddt, 1H, J = 8,0, 6,8, 1,2 Hz), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,10 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,32 (td, 2H, J = 6,1, 4,8 Hz), 2,82 - 1,92 (m, 14H); LRMS (ES) m/z 519,0 (M^+ + 1).

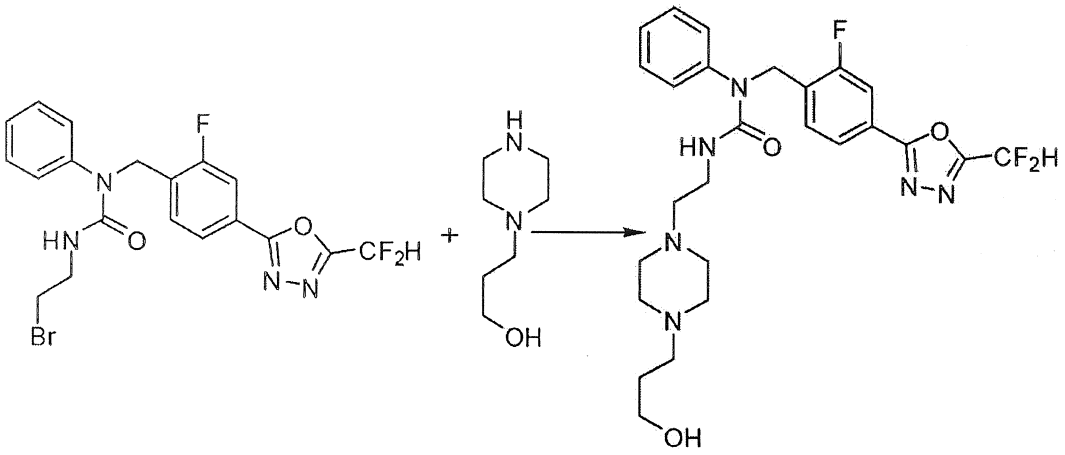
Ví dụ 425. Hợp chất 21997: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(2-methoxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(2-methoxyetyl)piperazin (0,017 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(2-methoxyetyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,020 g, 35,2%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,50 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,31 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 2,47 (dt, 12H, J = 74,2, 5,9 Hz); LRMS (ES) m/z 533,0 (M^+ + 1).

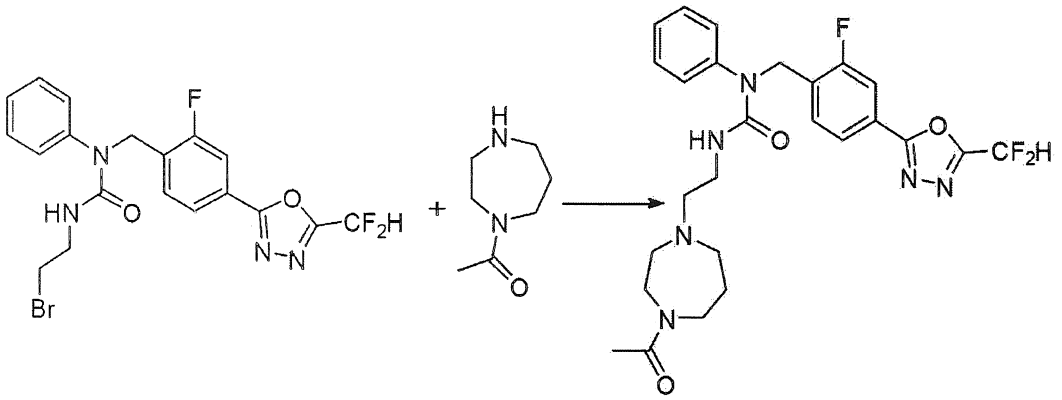
Ví dụ 426. Hợp chất 21998: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 3-(piperazin-1-yl)propan-1-ol (0,017 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,011 g, 19,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,07 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,30 (td, 2H, J = 6,1, 4,8 Hz), 2,48 (dt, 12H, J = 107,7, 5,9 Hz), 1,71 (dtd, 2H, J = 6,7, 5,4, 5,0, 3,3 Hz); LRMS (ES) m/z 533,1 (M^+ + 1).

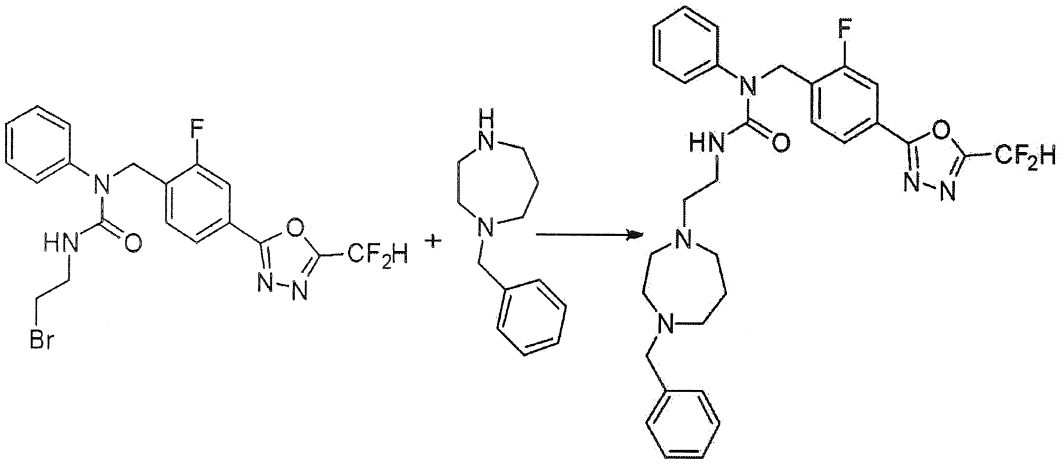
Ví dụ 427. Hợp chất 21999: 3-(2-(4-Axetyl-1,4-diazepan-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(1,4-diazepan-1-yl)etan-1-on (0,017 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-axetyl-1,4-diazepan-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,022 g, 38,9%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dt, 1H, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,04 - 6,82 (m, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,43 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 3,41 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 3,33 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 3,32 - 3,26 (m, 3H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 5H), 2,08 - 2,04 (m, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,62 (dt, 2H, J = 12,0, 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 531,0 (M^+ + 1).

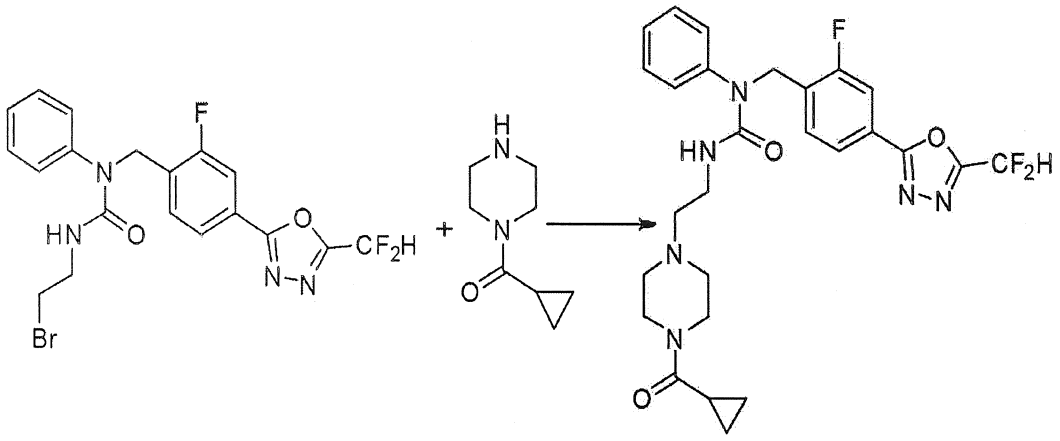
Ví dụ 428. Hợp chất 22000: 3-(2-(4-Benzyl-1,4-diazepan-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-benzyl-1,4-diazepan (0,022 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,009 g, 14,6%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 5H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,21 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,28 (q, 2H, J = 5,5 Hz), 2,59 (s, 2H), 2,56 - 2,49 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,89 - 1,68 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 579,0 (M^+ + 1).

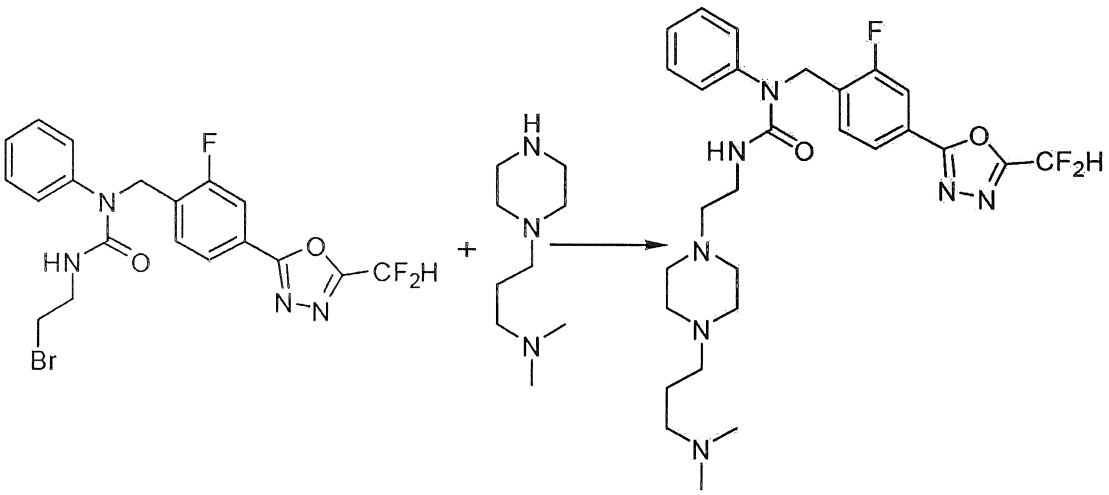
Ví dụ 429. Hợp chất 22001: 3-(2-(4-(Xyclopropancacbonyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon (0,018 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-(xyclopropancacbonyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng bọt màu trắng (0,024 g, 41,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,06 (s, 3H), 3,44 (d, 4H, J = 34,7 Hz), 3,34 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,39 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 543,3 (M^+ + 1).

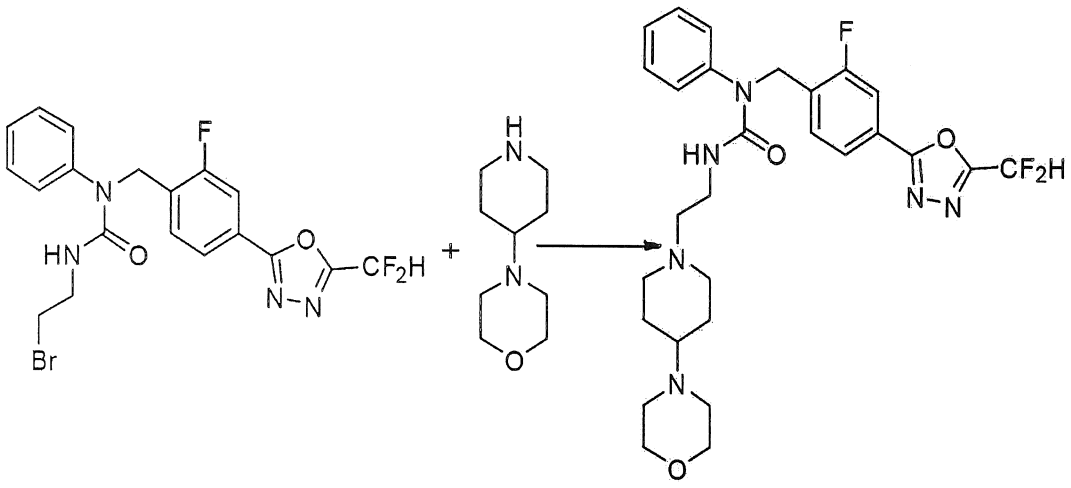
Ví dụ 430. Hợp chất 22002: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(3-(dimetylamino)propyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và N,N-dimetyl-3-(piperazin-1-yl)propan-1-amin (0,020 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(3-(dimetylamino)propyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,005 g, 8,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 7,04 - 6,82 (m, 1H), 5,12 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,04 (d, 2H, J = 12,5 Hz), 3,30 (td, 2H, J = 6,1, 4,7 Hz), 2,69 - 2,05 (m, 20H), 1,72 - 1,63 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 543,3 (M^+ + 1).

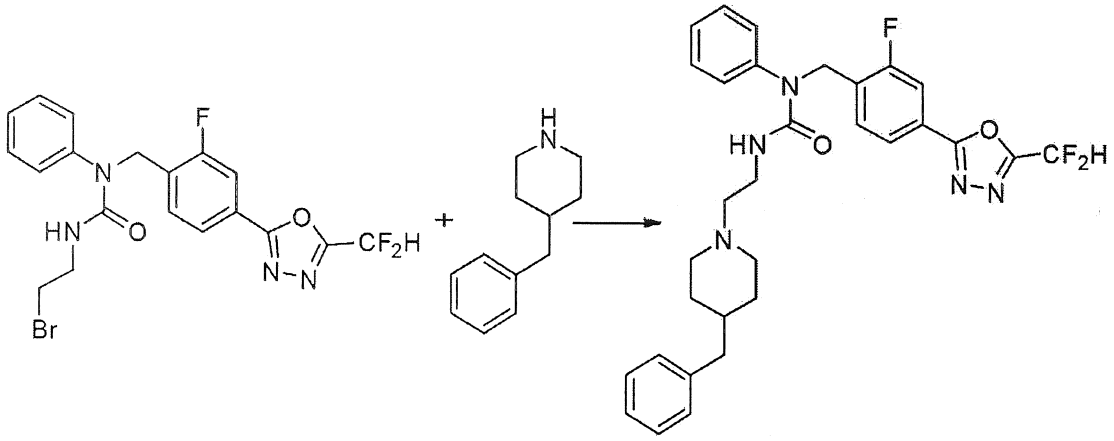
Ví dụ 431. Hợp chất 22003: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-morpholinopiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 4-(piperidin-4-yl)morpholin (0,020 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-morpholinopiperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,019 g, 31,9%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,03 - 6,83 (m, 1H), 5,11 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 5,04 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 3,75 - 3,71 (m, 4H), 3,30 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 2,78 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,51 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 2,39 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,13 (td, 1H, J = 12,2, 11,8, 6,1 Hz), 1,93 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 1,71 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 1,25 - 1,17 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 560,3 (M^+ + 1).

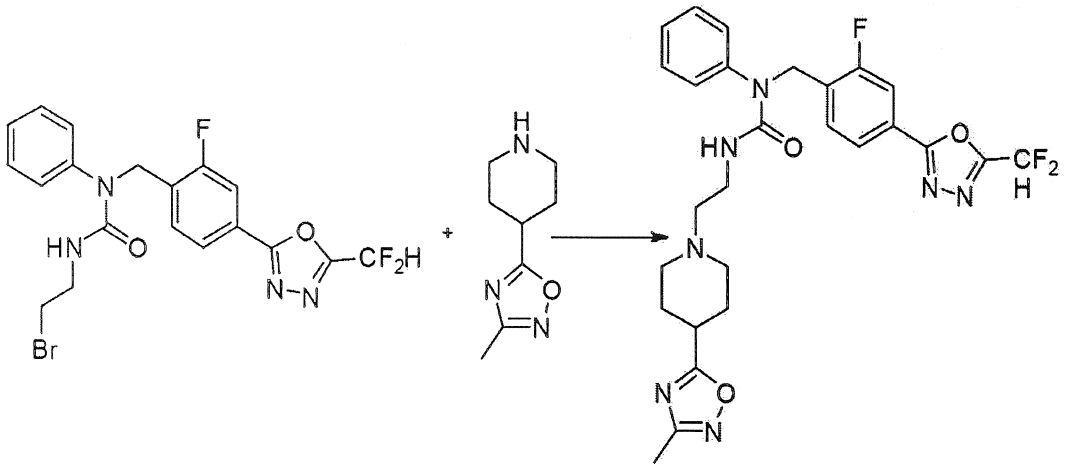
Ví dụ 432. Hợp chất 22004: 3-(2-(4-Benzylpiperidin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 4-benzylpiperidin (0,021 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-benzylpiperidin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,018 g, 30,0%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 51,7 Hz), 5,21 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,28 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,47 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,36 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 1,86 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 1,79 - 1,57 (m, 2H), 1,52 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 0,95 - 0,88 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 559,1 (M^+ + 1).

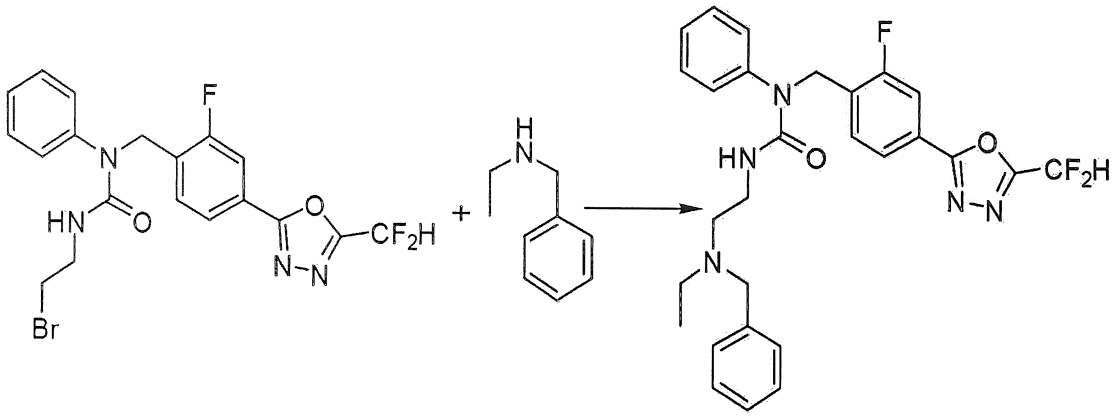
Ví dụ 433. Hợp chất 22005: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 3-metyl-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol (0,020 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,003 g, 5,1%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,7 Hz), 5,12 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,31 (td, 2H, J = 6,0, 4,7 Hz), 2,83 (tt, 1H, J = 11,3, 3,9 Hz), 2,76 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 2,43 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 564,0 (M^+ + 1).

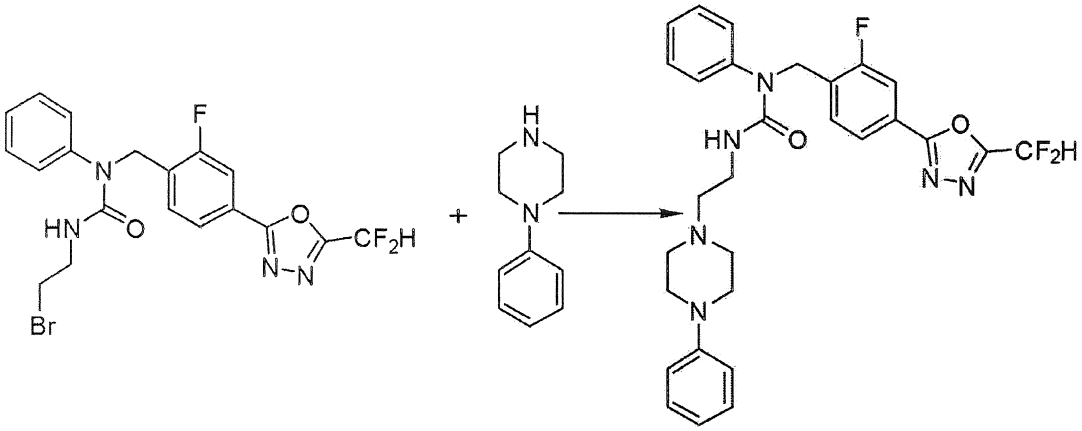
Ví dụ 434. Hợp chất 22006: 3-(2-(Benzyl(etyl)amino)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và N-benzyletanamin (0,016 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(benzyl(etyl)amino)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,013 g, 23,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 5H), 7,02 - 6,82 (m, 3H), 5,19 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 2,50 (dd, 2H, J = 6,6, 5,1 Hz), 2,36 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,1 Hz); LRMS (ES) m/z 524,1 (M^+ + 1).

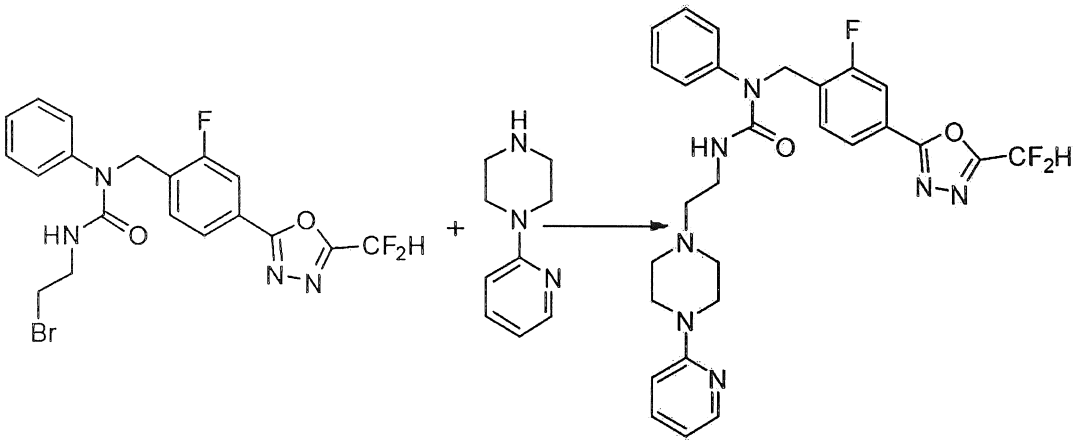
Ví dụ 435. Hợp chất 22007: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etyl)ure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-phenylpiperazin (0,019 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etyl)ure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,017 g, 29,0%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,94 - 6,84 (m, 5H), 5,13 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,36 (q, 2H, J = 5,6 Hz), 2,99 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,50 (dt, 6H, J = 23,2, 5,5 Hz); LRMS (ES) m/z 551,0 (M^+ + 1).

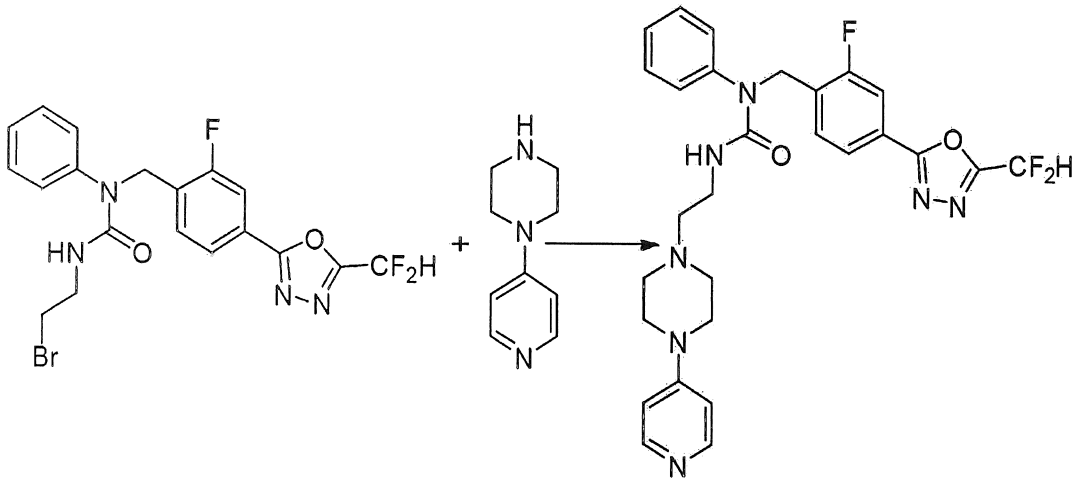
Ví dụ 436. Hợp chất 22008: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)etyl)ure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(pyridin-2-yl)piperazin (0,019 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)etyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,015 g, 25,5%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (ddd, 1H, J = 4,9, 2,0, 0,9 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,49 (ddd, 1H, J = 8,6, 7,1, 2,0 Hz), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 7,02 - 6,82 (m, 1H), 6,65 (ddd, 1H, J = 7,1, 4,9, 0,8 Hz), 6,62 (dt, 1H, J = 8,6, 0,9 Hz), 5,14 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,47 (td, 6H, J = 7,0, 5,8, 3,3 Hz); LRMS (ES) m/z 552,1 (M^+ + 1).

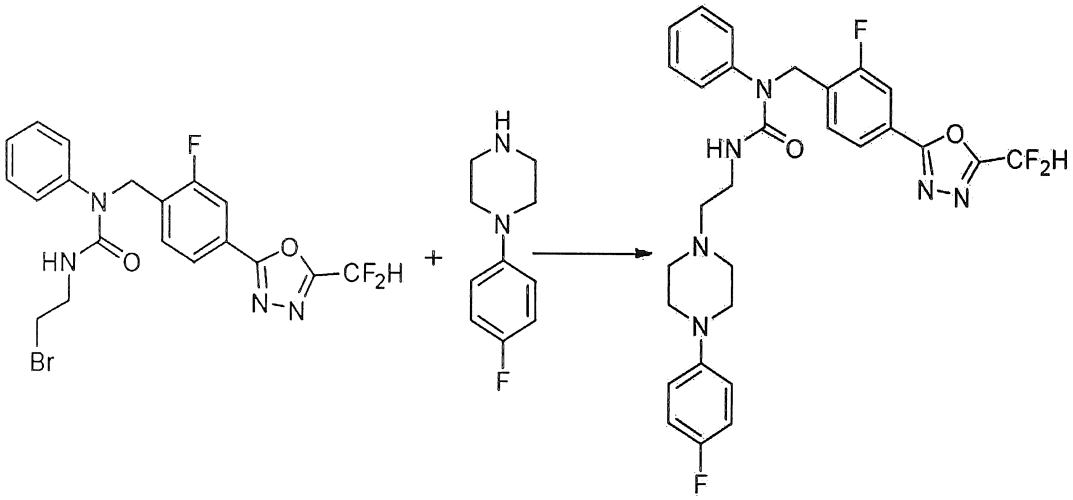
Ví dụ 437. Hợp chất 22009: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)etyl)ure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(pyridin-4-yl)piperazin (0,019 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)etyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,012 g, 20,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 - 8,27 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,02 - 6,82 (m, 2H), 6,66 - 6,61 (m, 2H), 5,05 (d, 3H, J = 8,9 Hz), 3,36 (td, 2H, J = 6,1, 4,9 Hz), 3,15 - 3,11 (m, 4H), 2,51 - 2,46 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 552,0 (M^+ + 1).

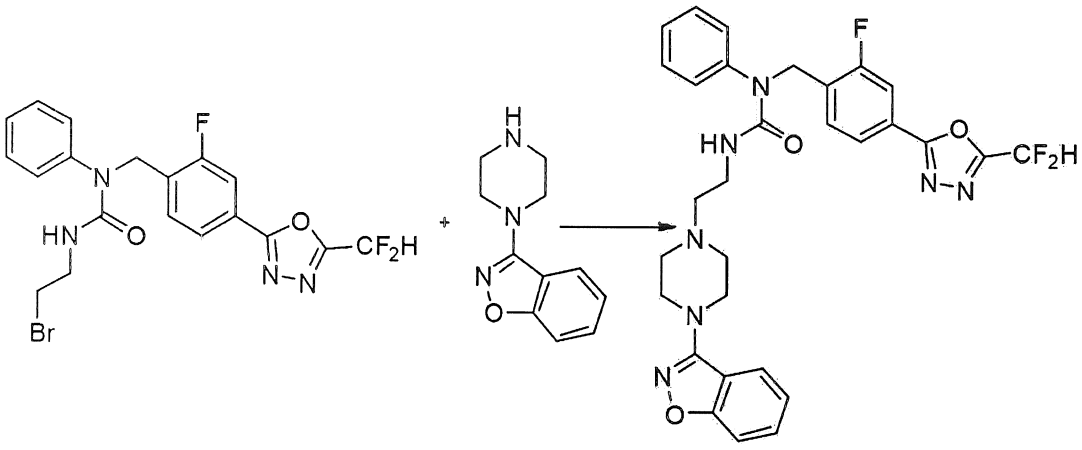
Ví dụ 438. Hợp chất 22010: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(4-flophenyl)piperazin (0,021 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,012 g, 19,8%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,91 (m, 3H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,36 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,91 (s, 4H), 2,52 (s, 4H), 2,49 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 569,3 (M^+ + 1).

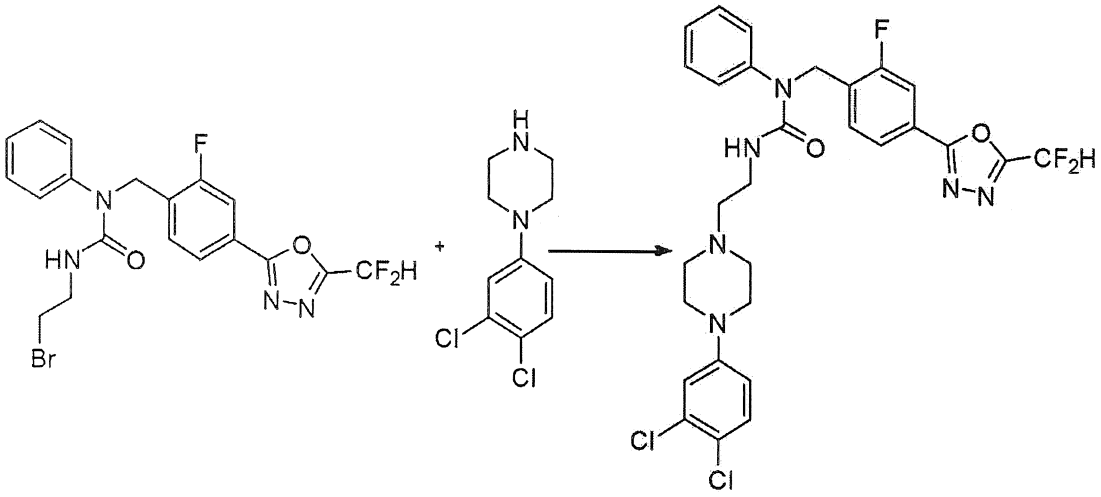
Ví dụ 439. Hợp chất 22011: 3-(2-(4-(Benzo[d]isoxazol-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 3-(piperazin-1-yl)benzo[d]isoxazole (0,024 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-(benzo[d]isoxazol-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng chất rắn màu trắng (0,021 g, 33,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (ddt, 1H, J = 8,0, 6,9, 1,2 Hz), 7,24 (ddd, 1H, J = 8,0, 6,8, 1,1 Hz), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, J = 51,8 Hz), 5,11 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 3H), 3,37 - 3,35 (m, 3H), 2,56 (t, 4H, J = 5,0 Hz), 2,51 (t, 2H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 592,0 (M^+ + 1).

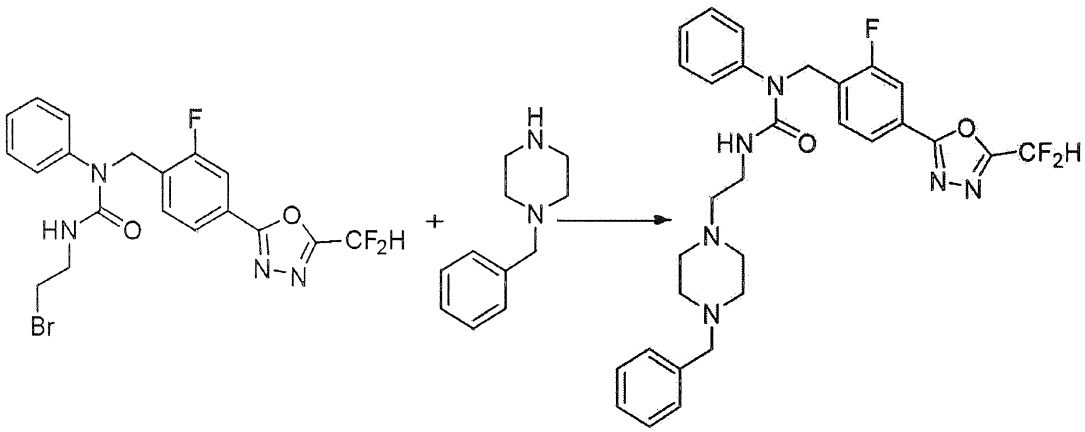
Ví dụ 440. Hợp chất 22012: 3-(2-(4-(3,4-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(3,4-diclorophenyl)piperazin (0,027 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-(3,4-diclorophenyl)piperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng bọt màu trắng (0,026 g, 39,4%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,03 - 6,83 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H, J = 8,9, 2,9 Hz), 5,10 - 5,05 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,36 (q, 2H, J = 5,7 Hz), 2,95 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 2,52 - 2,46 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 621,0 (M^+ + 1).

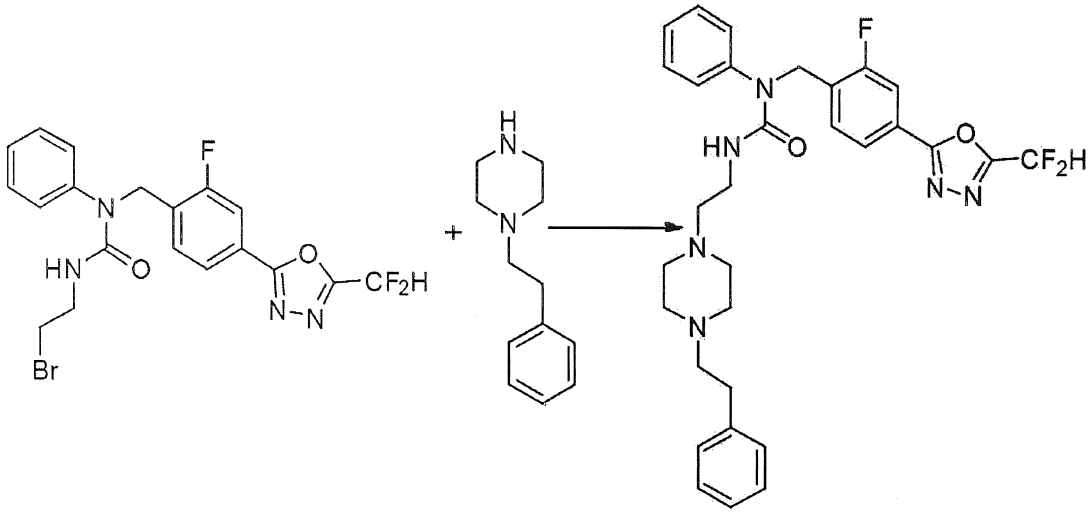
Ví dụ 441. Hợp chất 22013: 3-(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-benzylpiperazin (0,021 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-benzylpiperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu màu vàng (0,008 g, 13,3%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,26 (m, 4H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,14 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,05 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,30 (td, 2H, J = 6,1, 4,8 Hz), 2,59 - 2,01 (m, 10H); LRMS (ES) m/z 561,5 (M^+ + 1).

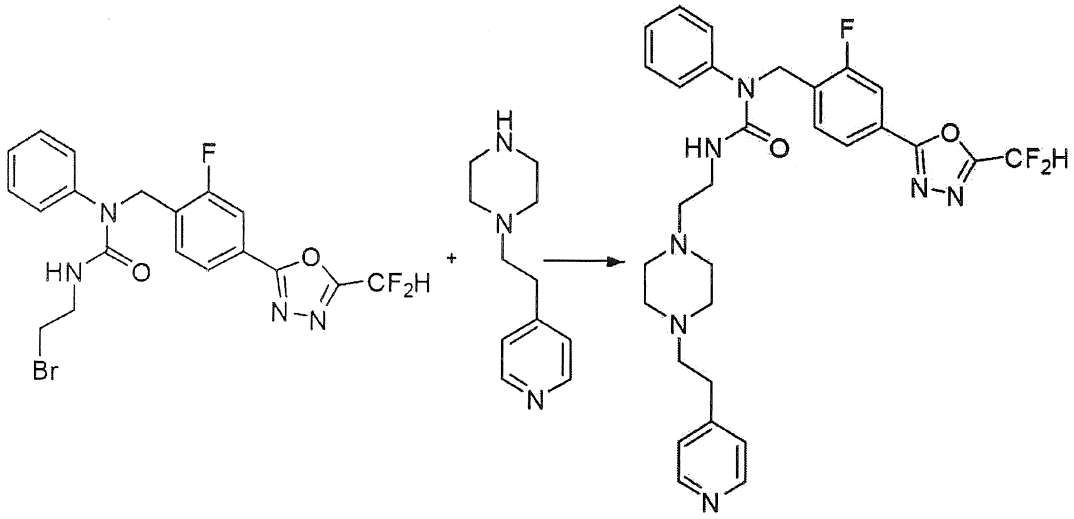
Ví dụ 442. Hợp chất 22014: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-phenetylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-phenetylpiperazin (0,022 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(4-phenetylpiperazin-1-yl)etyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,010 g, 16,2%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,72 (ddd, 2H, J = 10,3, 7,2, 4,4 Hz), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,17 (m, 5H), 7,04 - 6,80 (m, 1H), 5,14 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,32 (td, 2H, J = 6,1, 4,8 Hz), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,66 - 2,14 (m, 12H); LRMS (ES) m/z 579,0 (M^+ + 1).

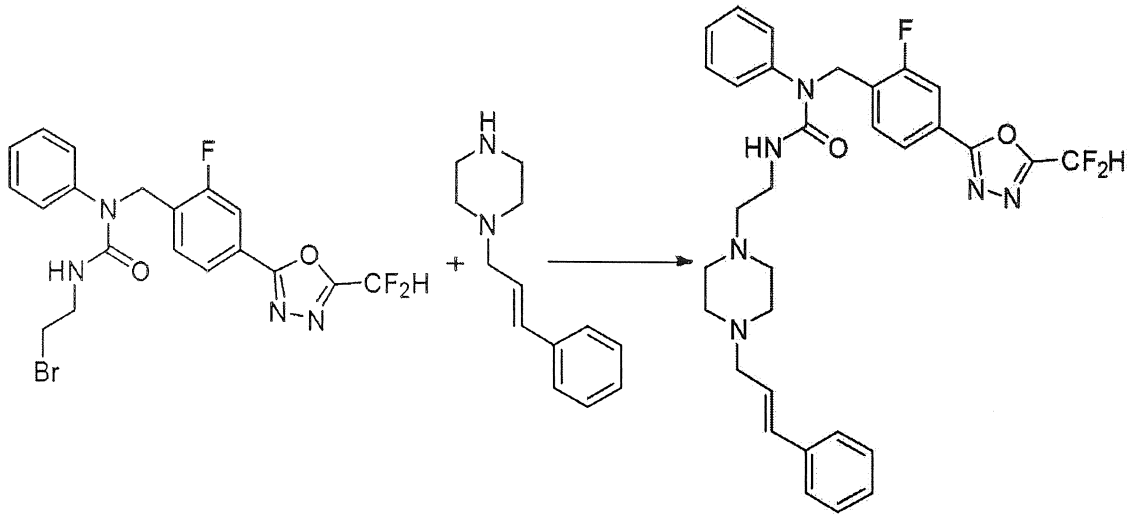
Ví dụ 443. Hợp chất 22015: 1-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-(2-(pyridin-4-yl)etyl)piperazin-1-yl)etyl)ure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-(2-(pyridin-4-yl)etyl)piperazin (0,022 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenyl-3-(2-(4-(2-(pyridin-4-yl)etyl)piperazin-1-yl)etyl)ure dưới dạng dầu không màu (0,009 g, 14,6%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 - 8,50 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,10 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,32 (q, 2H, J = 5,9 Hz), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,62 - 2,15 (m, 12H); LRMS (ES) m/z 591,0 (M^+ + 1).

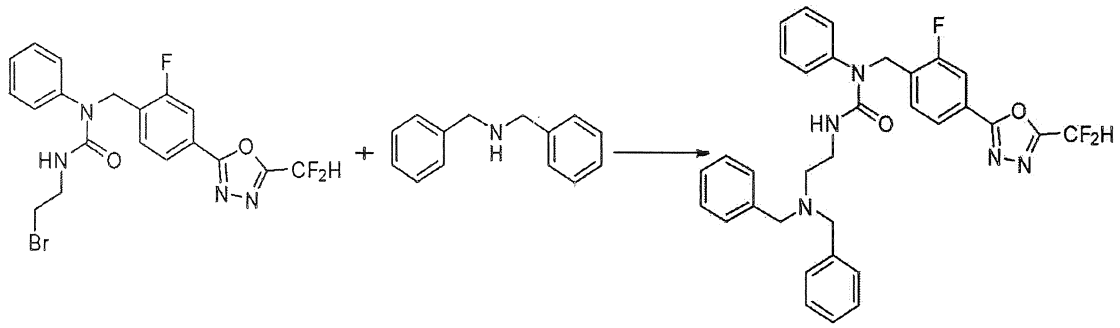
Ví dụ 444. Hợp chất 22016: 3-(2-(4-Cinnamylpiperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure



3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và 1-cinnamylpiperazin (0,024 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(4-cinnamylpiperazin-1-yl)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,017 g, 27,0%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,82 (m, 1H), 6,56 - 6,50 (m, 1H), 6,26 (dt, 1H, J = 15,9, 6,8 Hz), 5,13 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 5,06 (s, 2H), 3,31 (td, 2H, J = 6,1, 4,7 Hz), 3,12 (dd, 2H, J = 6,8, 1,4 Hz), 2,43 (t, 10H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 586,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 445. Hợp chất 22017: 3-(2-(Dibenzylamino)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure

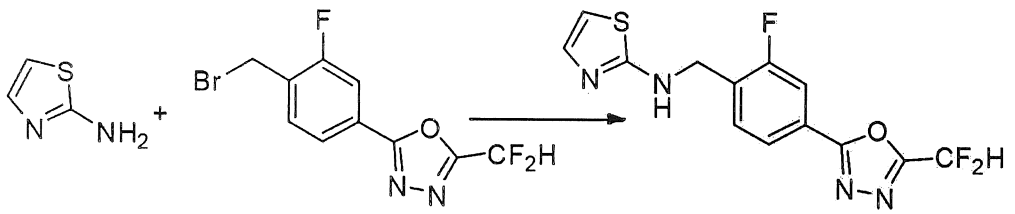


3-(2-bromoetyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure (0,050 g, 0,107 mmol) và dibenzylamin (0,023 g, 0,117 mmol) được trộn ở nhiệt độ phòng trong axetonitril (1 ml) và tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2, 20x20x1 mm; metanol/diclorometan = 10%) để thu được 3-(2-(dibenzylamino)etyl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-phenylure dưới dạng dầu không màu (0,023 g, 36,9%).

^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 9,8, 1,7 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 7H), 7,02 - 6,84 (m, 5H), 5,10 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,37 (dt, 2H, J = 6,0, 4,6 Hz), 2,53 - 2,48 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 438,0 (M^+ + 1).

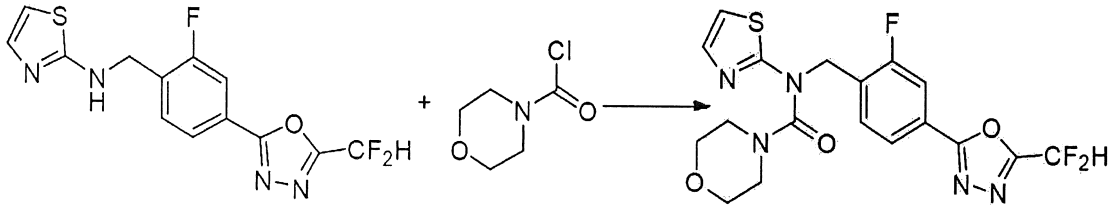
Ví dụ 446. Hợp chất 22018: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(thiazol-2-yl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiazol-2-amin



Dung dịch thiazol-2-amin (0,200 g, 2,000 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,614 g, 2,000 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,045 ml, 6,000 mmol) trong N,N-dimetylformamit (8 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-5%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiazol-2-amin dưới dạng dầu màu vàng nhạt (0,207 g, 31,7%).

Bước 2: Hợp chất 22018



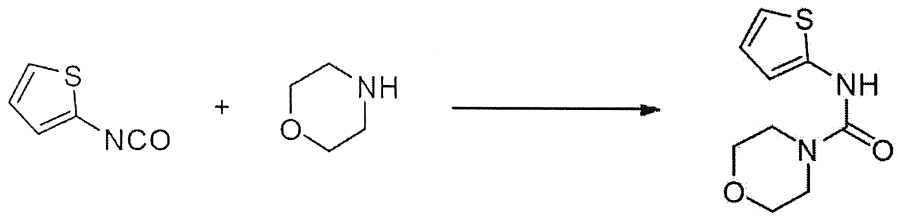
Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)thiazol-2-amin (0,207 g, 0,635 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,221 ml, 1,270 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (DMAP, 0,008 g, 0,063 mmol) trong diclorometan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với morpholin-4-cacbonyl clorua (0,145 ml, 1,270 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(thiazol-2-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,140 g, 50,3%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2, 7,2 Hz), 7,07 - 6,77 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,36 (s, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 4H), 3,31 - 3,24 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 440,2 (M^+ + 1).

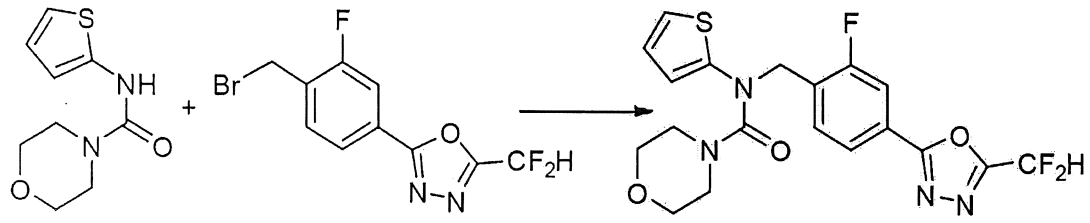
Ví dụ 447. Hợp chất 22019: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(thiophen-2-yl)morpholin-4-cacboxamit

Bước 1: N-(Thiophen-2-yl)morpholin-4-cacboxamit



Dung dịch 2-isoxyanatothiophen (0,250 g, 2,000 mmol) và morpholin (0,173 ml, 2,000 mmol) trong dietylete (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(thiophen-2-yl)morpholin-4-cacboxamit, 0,420 g, 98,9%, chất rắn màu nâu nhạt).

Bước 2: Hợp chất 22019



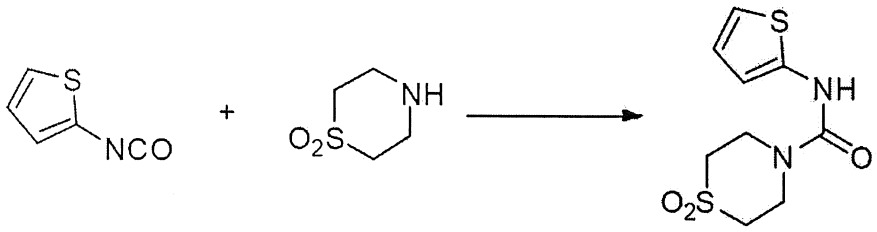
Dung dịch N-(thiophen-2-yl)morpholin-4-cacboxamit (0,100 g, 0,471 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,023 g, 0,565 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,145 g, 0,471 mmol). Hỗn hợp phản

ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(thiophen-2-yl)morpholin-4-cacboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (0,067 g, 32,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,09 - 6,77 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H, J = 3,7, 1,3 Hz), 4,97 (s, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 4H), 3,41 - 3,29 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 439,3 (M^+ + 1).

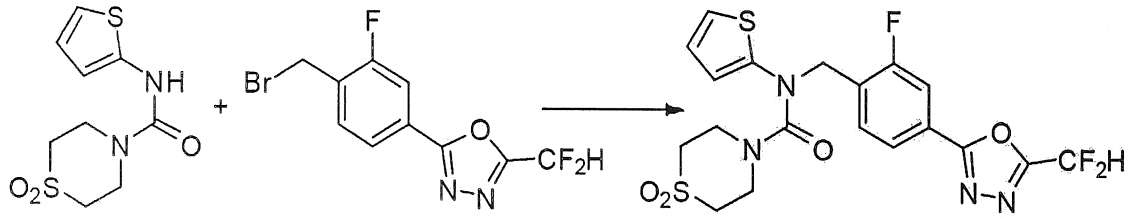
Ví dụ 448. Hợp chất 22020: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(thiophen-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(Thiophen-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 2-isoxyanatothiophen (0,250 g, 2,000 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,270 g, 2,000 mmol) trong dietylete (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(thiophen-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,520 g, 99,9%, chất rắn màu nâu nhạt).

Bước 2: Hợp chất 22020

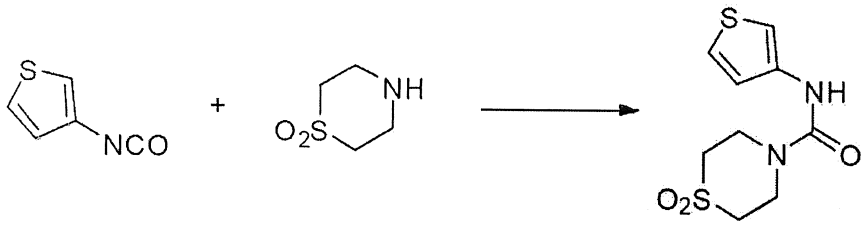


Dung dịch N-(thiophen-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,384 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,018 g, 0,461 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,118 g, 0,384 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(thiophen-2-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,050 g, 26,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, 1H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 10,0, 1,7 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 5,6, 1,3 Hz), 7,08 - 6,78 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H, J = 3,7, 1,3 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,88 - 3,78 (m, 4H), 2,89 - 2,78 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 487,2 (M^+ + 1).

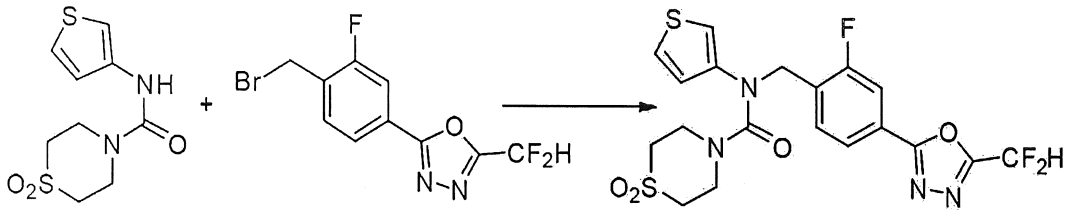
Ví dụ 449. Hợp chất 22021: N-(4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(thiophen-3-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: N-(Thiophen-3-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 3-isoxyanatothiophen (0,250 g, 2,000 mmol) và thiomorpholin 1,1-dioxit (0,270 g, 2,000 mmol) trong dietylete (5 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (N-(thiophen-3-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit, 0,520 g, 99,9%, chất rắn màu trắng).

Bước 2: Hợp chất 22021

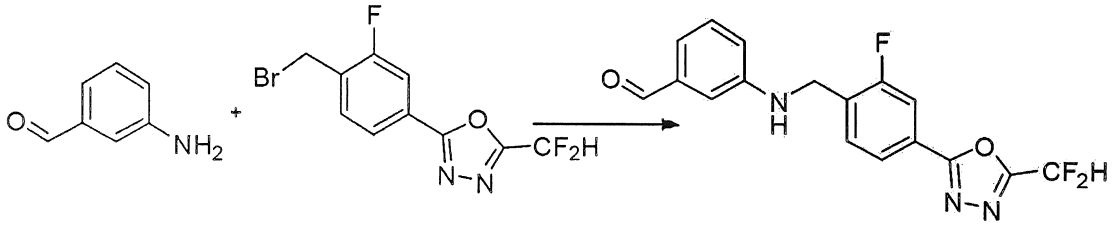


Dung dịch N-(thiophen-3-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,100 g, 0,384 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,018 g, 0,461 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được trộn với 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,118 g, 0,384 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (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-(thiophen-3-yl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,071 g, 37,8%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, J = 7,9, 1,7 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 10,1, 1,6 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,08 - 6,78 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 4H), 2,89 - 2,83 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 487,2 (M^+ + 1).

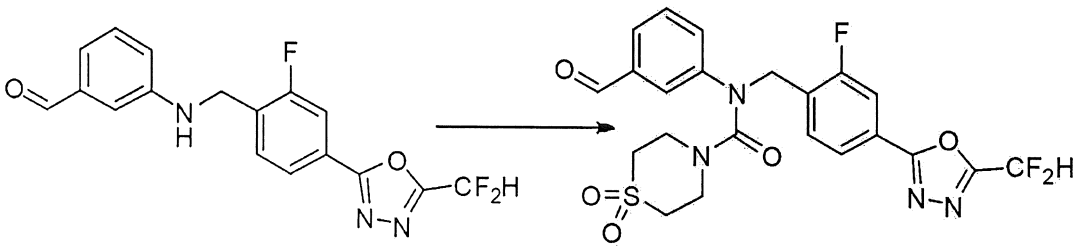
Ví dụ 450. Hợp chất 22024: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: 3-((4-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)benzandehit



Dung dịch 3-aminobenzandehit (0,300 g, 2,476 mmol), 2-(4-(bromometyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,760 g, 2,476 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,294 ml, 7,429 mmol) trong N,N-dimetylformamit (7 ml) được chuẩn bị ở nhiệt độ phòng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) để thu được 3-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)benzandehit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,280 g, 32,6%).

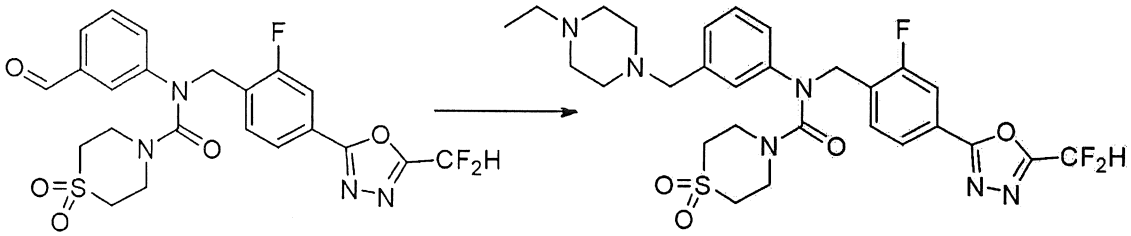
Bước 2: N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-formylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit



Dung dịch 3-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)benzandehit (0,280 g, 0,806 mmol), triphosgen (0,120 g, 0,403

mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,421 ml, 2,419 mmol) trong diclorometan (10 ml) được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và được trộn với thiomorpholin (0,131 g, 0,967 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-formylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,298 g, 72,7%).

Bước 3: Hợp chất 22024



Dung dịch N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-formylphenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,150 g, 0,295 mmol) và etyl piperazin (0,051 g, 0,443 mmol) trong diclorometan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và được trộn với natri triaxetoxyborohydrua (0,125 g, 0,590 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy bổ sung ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch amoni clorua bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclorometan. Hỗn hợp hai pha được cho đi qua nhựa frit để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm cô đặc được tinh chế và tiếp tục được cô đặc bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-10%) để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)thiomorpholin-4-cacboxamit 1,1-dioxit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,110 g, 61,5%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (t, 1H, J = 51,3 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,22 - 7,17 (m, 2H),

7,08 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,33 - 2,19 (m, 10H), 1,08 (brs, 3H); LRMS (ES) m/z 607,4 (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	21249	10000	87	115
2	21285	Không xác định	110	91
3	21318	Không xác định	69	145
4	21319	Không xác định	192	52
5	21325	Không xác định	49	204

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
6	21327	Không xác định	Không xác định	1
7	21329	Không xác định	Không xác định	1
8	21333	Không xác định	Không xác định	1
9	21336	Không xác định	95	105
10	21337	Không xác định	28	357
11	21340	Không xác định	836	12
12	21341	Không xác định	1190	8
13	21342	Không xác định	1990	5
14	21343	Không xác định	10740	1
15	21344	Không xác định	830	12
16	21345	Không xác định	185	54
17	21346	Không xác định	173	58
18	21347	Không xác định	183	55
19	21348	Không xác định	8360	1
20	21349	Không xác định	430	23
21	21350	Không xác định	530	19
22	21351	Không xác định	261	38
23	21352	Không xác định	1100	9
24	21353	Không xác định	720	14
25	21354	Không xác định	380	26
26	21355	Không xác định	6910	1
27	21357	Không xác định	472	21
28	21358	Không xác định	1046	10
29	21359	Không xác định	2280	4
30	21360	Không xác định	35,4	282
31	21361	Không xác định	67,8	147
32	21362	Không xác định	55,7	180
33	21363	Không xác định	84,8	118
34	21364	Không xác định	92,4	108
35	21365	Không xác định	145	69

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
36	21366	Không xác định	126	79
37	21367	Không xác định	234	43
38	21368	Không xác định	420	24
39	21369	Không xác định	56	179
40	21370	Không xác định	25	400
41	21371	Không xác định	1090	9
42	21372	Không xác định	76	132
43	21373	Không xác định	20	500
44	21374	Không xác định	1010	10
45	21375	Không xác định	1750	6
46	21376	Không xác định	448	22
47	21377	Không xác định	334	30
48	21378	Không xác định	20	500
49	21379	Không xác định	76	132
50	21380	Không xác định	165	61
51	21381	Không xác định	132	76
52	21382	Không xác định	79	127
53	21383	Không xác định	50	200
54	21384	Không xác định	79	127
55	21385	Không xác định	57	175
56	21386	Không xác định	47	213
57	21387	Không xác định	241	41
58	21388	Không xác định	240	42
59	21389	6357	93	68
60	21390	5279	317	17
61	21391	Không xác định	366	27
62	21392	Không xác định	153	65
63	21393	8956	137	65
64	21394	Không xác định	177	56
65	21395	Không xác định	73	137

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
66	21396	Không xác định	292	34
67	21397	Không xác định	882	11
68	21398	Không xác định	849	12
69	21399	Không xác định	780	13
70	21400	Không xác định	582	17
71	21401	Không xác định	497	20
72	21402	Không xác định	222	45
73	21403	Không xác định	334	30
74	21404	Không xác định	247	40
75	21405	Không xác định	354	28
76	21406	Không xác định	619	16
77	21407	Không xác định	140	71
78	21408	Không xác định	706	14
79	21409	Không xác định	304	33
80	21410	Không xác định	840	12
81	21411	Không xác định	2150	5
82	21412	Không xác định	470	21
83	21413	Không xác định	246	41
84	21414	Không xác định	126	79
85	21415	Không xác định	299	33
86	21416	Không xác định	1585	6
87	21417	Không xác định	70	143
88	21418	Không xác định	154	65
89	21419	Không xác định	77	130
90	21420	Không xác định	70	143
91	21421	Không xác định	67	149
92	21422	Không xác định	105	95
93	21423	Không xác định	26,5	377
94	21424	Không xác định	184	54
95	21425	Không xác định	130	77

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
96	21426	Không xác định	489	20
97	21427	Không xác định	126	79
98	21428	Không xác định	134	75
99	21429	Không xác định	2080	5
100	21431	Không xác định	256	39
101	21432	Không xác định	48	208
102	21433	Không xác định	58	172
103	21434	Không xác định	188	53
104	21435	3378	286	12
105	21436	5735	433	13
106	21437	8219	740	11
107	21438	2697	750	4
108	21439	6114	1007	6
109	21440	Không xác định	267	37
110	21441	2530	139	18
111	21442	8730	114	77
112	21443	7440	366	20
113	21444	Không xác định	175	57
114	21445	Không xác định	303	33
115	21446	Không xác định	87	115
116	21447	Không xác định	51	196
117	21448	Không xác định	36	278
118	21449	Không xác định	1527	7
119	21450	Không xác định	530	19
120	21451	Không xác định	333	30
121	21452	Không xác định	108	93
122	21453	Không xác định	117	85
123	21454	Không xác định	106	94
124	21455	Không xác định	34	294
125	21456	Không xác định	578	17

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
126	21457	Không xác định	190	53
127	21458	Không xác định	Không xác định	1
128	21459	Không xác định	Không xác định	1
129	21460	Không xác định	Không xác định	1
130	21461	Không xác định	731	14
131	21462	Không xác định	1420	7
132	21463	Không xác định	4530	2
133	21464	Không xác định	1728	6
134	21465	Không xác định	30	333
135	21466	Không xác định	78	128
136	21467	Không xác định	31	323
137	21468	Không xác định	63	159
138	21469	Không xác định	41	244
139	21470	Không xác định	32	313
140	21471	Không xác định	47	213
141	21472	Không xác định	46	217
142	21473	Không xác định	32	313
143	21474	Không xác định	130	77
144	21475	Không xác định	69	145
145	21476	Không xác định	51	196
146	21477	Không xác định	73	137
147	21478	Không xác định	37	270
148	21479	Không xác định	60	167
149	21480	Không xác định	49	204
150	21481	Không xác định	58	172
151	21482	Không xác định	31	323
152	21483	Không xác định	71	141
153	21484	Không xác định	21	476
154	21485	4424	369	12
155	21486	Không xác định	83	120

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
156	21487	1951	344	6
157	21488	Không xác định	111	90
158	21489	1652	89	18
159	21490	Không xác định	37	270
160	21491	4039	157	25
161	21492	Không xác định	36	278
162	21493	1740	313	6
163	21494	Không xác định	112	89
164	21495	Không xác định	34	294
165	21496	Không xác định	20	500
166	21497	Không xác định	34	294
167	21498	Không xác định	14	714
168	21499	Không xác định	17	588
169	21500	Không xác định	25	400
170	21501	Không xác định	28	357
171	21502	Không xác định	279	36
172	21511	Không xác định	332	30
173	21512	Không xác định	93	108
174	21513	Không xác định	212	47
175	21514	Không xác định	35	286
176	21515	Không xác định	87	115
177	21516	Không xác định	40	250
178	21517	2921	93	31
179	21518	Không xác định	25	400
180	21519	2653	131	20
181	21520	Không xác định	63	159
182	21521	Không xác định	565	18
183	21522	Không xác định	22	455
184	21527	Không xác định	28	357
185	21528	Không xác định	214	47

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
186	21529	Không xác định	36	278
187	21530	Không xác định	60	167
188	21531	Không xác định	13	769
189	21532	Không xác định	48	208
190	21533	Không xác định	143	70
191	21534	Không xác định	57	175
192	21535	Không xác định	44	227
193	21536	Không xác định	18	556
194	21537	Không xác định	69	145
195	21540	Không xác định	30	333
196	21541	Không xác định	64	156
197	21542	Không xác định	61	164
198	21543	4745	73	64
199	21544	Không xác định	34	294
200	21545	4444	52	85
201	21546	Không xác định	21	476
202	21552	Không xác định	1520	7
203	21553	Không xác định	697	14
204	21554	Không xác định	155	65
205	21555	Không xác định	386	26
206	21556	Không xác định	281	36
207	21557	Không xác định	244	41
208	21564	Không xác định	113	88
209	21565	Không xác định	16	625
210	21566	Không xác định	19	526
211	21568	Không xác định	237	42
212	21569	Không xác định	170	59
213	21570	Không xác định	309	32
214	21576	Không xác định	409	24
215	21577	Không xác định	66	152

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
216	21578	Không xác định	43	233
217	21583	Không xác định	12	833
218	21584	Không xác định	27	370
219	21585	Không xác định	27	370
220	21586	Không xác định	21	476
221	21587	Không xác định	11	909
222	21591	Không xác định	15	668
223	21592	8283	100	100
224	21593	Không xác định	20	494
225	21594	Không xác định	87	115
226	21597	Không xác định	31	323
227	21598	Không xác định	42	238
228	21599	Không xác định	20	500
229	21600	Không xác định	25	400
230	21601	Không xác định	52	192
231	21602	Không xác định	19	526
232	21619	Không xác định	19	517
233	21620	Không xác định	26	383
234	21621	Không xác định	637	16
235	21622	Không xác định	44	226
236	21623	Không xác định	35	290
237	21624	Không xác định	29	347
238	21625	Không xác định	24	422
239	21626	Không xác định	16	645
240	21627	Không xác định	457	22
241	21628	Không xác định	271	37
242	21629	Không xác định	11	880
243	21630	Không xác định	18	549
244	21631	Không xác định	72	138
245	21632	Không xác định	41	245

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
246	21633	Không xác định	173	58
247	21634	Không xác định	120	83
248	21643	Không xác định	28	352
249	21644	Không xác định	135	74
250	21645	Không xác định	216	46
251	21646	Không xác định	32	317
252	21650	36055	77	468
253	21651	49162	61	806
254	21652	36518	46	787
255	21653	Không xác định	41	246
256	21654	18829	12	1518
257	21655	Không xác định	15	690
258	21656	36460	33	1122
259	21657	Không xác định	44	226
260	21658	8444	144	59
261	21659	15663	102	153
262	21660	24801	309	80
263	21664	17121	151	114
264	21665	19148	21	917
265	21666	20464	374	55
266	21667	20092	41	485
267	21668	10398	253	41
268	21669	7467	164	46
269	21679	23199	34	675
270	21707	Không xác định	50	199
271	21708	Không xác định	60	167
272	21709	58550	26	2255
273	21710	67685	26	2651
274	21724	20737	28	736
275	21735	19085	29	662

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
276	21736	17695	41	432
277	21759	Không xác định	25	405
278	21760	Không xác định	46	215
279	21765	Không xác định	114	88
280	21766	Không xác định	114	88
281	21767	Không xác định	1142	9
282	21797	Không xác định	268	37
283	21798	Không xác định	1318	8
284	21799	Không xác định	305	33
285	21806	Không xác định	38	261
286	21807	Không xác định	39	256
287	21808	42600	21	2023
288	21809	Không xác định	57	174
289	21810	15741	18	883
290	21811	Không xác định	70	144
291	21812	Không xác định	107	94
292	21813	Không xác định	330	30
293	21823	20828	56	370
294	21824	17685	31	563
295	21829	47047	31	1542
296	21830	40925	32	1298
297	21831	64364	42	1538
298	21839	56734	34	1689
299	21840	31903	188	170
300	21841	Không xác định	26	382
301	21842	25163	187	135
302	21843	Không xác định	22	461
303	21844	32253	80	404
304	21845	62336	32	1919
305	21846	21301	123	173

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
306	21847	70230	39	1811
307	21848	41912	261	161
308	21849	Không xác định	106	95
309	21850	68552	436	157
310	21851	Không xác định	25	407
311	21852	15349	131	118
312	21853	28836	53	540
313	21854	12656	276	46
314	21855	Không xác định	40	248
315	21856	Không xác định	95	105
316	21857	23880	131	182
317	21858	37132	38	966
318	21859	23528	133	177
319	21860	18019	220	82
320	21861	13725	343	40
321	21862	33705	472	71
322	21863	25787	400	65
323	21864	28839	152	190
324	21865	16785	96	174
32S	21866	23870	137	174
326	21867	35897	73	489
327	21868	27500	160	172
328	21869	18913	138	137
329	21870	45096	113	400
330	21871	9126	321	28
331	21872	9426	249	38
332	21873	14945	269	55
333	21874	6170	308	20
334	21875	8995	386	23
335	21876	11662	255	46

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
336	21877	65015	46	1424
337	21878	21486	41	522
338	21879	27908	26	1064
339	21880	44427	95	467
340	21881	Không xác định	49	204
341	21882	Không xác định	40	251
342	21883	Không xác định	37	268
343	21884	Không xác định	33	303
344	21885	Không xác định	18	555
345	21886	Không xác định	46	218
346	21887	Không xác định	46	218
347	21888	Không xác định	26	388
348	21889	Không xác định	98	103
349	21890	Không xác định	54	185
350	21891	Không xác định	57	174
351	21892	48704	89	548
352	21893	37567	59	640
353	21894	76291	48	1588
354	21895	Không xác định	236	42
355	21896	28465	346	82
356	21897	68109	487	140
357	21898	40570	247	164
358	21899	75683	55	1364
359	21900	Không xác định	190	53
360	21901	Không xác định	349	29
361	21902	Không xác định	398	25
362	21905	56088	39	1454
363	21910	Không xác định	470	21
364	21914	Không xác định	158	63
365	21915	Không xác định	160	62

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
366	21916	Không xác định	232	43
367	21917	Không xác định	66	151
368	21918	Không xác định	193	52
369	21919	Không xác định	357	28
370	21924	Không xác định	213	47
371	21925	Không xác định	829	12
372	21926	Không xác định	356	28
373	21929	Không xác định	57	176
374	21930	14587	419	35
375	21931	Không xác định	1742	6
376	21932	Không xác định	684	15
377	21933	Không xác định	2412	4
378	21934	Không xác định	667	15
379	21935	Không xác định	265	38
380	21936	Không xác định	110	91
381	21937	Không xác định	65	153
382	21938	Không xác định	82	122
383	21939	Không xác định	161	62
384	21940	Không xác định	85	118
385	21941	45955	103	446
386	21942	Không xác định	62	160
387	21943	29605	48	611
388	21944	Không xác định	50	201
389	21945	Không xác định	193	52
390	21946	Không xác định	123	81
391	21947	Không xác định	90	112
392	21948	46287	246	188
393	21949	48275	126	383
394	21950	Không xác định	157	64
395	21951	Không xác định	391	26

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
396	21952	Không xác định	172	58
397	21953	Không xác định	160	62
398	21954	35674	145	245
399	21955	Không xác định	89	113
400	21956	Không xác định	167	60
401	21957	Không xác định	86	116
402	21958	Không xác định	87	115
403	21970	Không xác định	1554	6
404	21971	Không xác định	169	59
405	21972	Không xác định	266	38
406	21973	Không xác định	256	39
407	21979	Không xác định	669	15
408	21980	Không xác định	1031	10
409	21981	Không xác định	758	13
410	21982	Không xác định	104	96
411	21983	Không xác định	160	63
412	21984	Không xác định	93	107
413	21985	21449	45	480
414	21986	Không xác định	48	207
415	21987	Không xác định	213	47
416	21988	Không xác định	301	33
417	21989	Không xác định	124	80
418	21990	Không xác định	100	100
419	21991	Không xác định	83	120
420	21992	Không xác định	75	133
421	21993	Không xác định	86	117
422	21994	Không xác định	123	81
423	21995	Không xác định	90	111
424	21996	Không xác định	92	108
425	21997	Không xác định	91	109

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
426	21998	Không xác định	66	153
427	21999	Không xác định	117	85
428	22000	Không xác định	165	61
429	22001	Không xác định	87	116
430	22002	Không xác định	118	85
431	22003	Không xác định	101	99
432	22004	Không xác định	412	24
433	22005	Không xác định	126	79
434	22006	Không xác định	270	37
435	22007	Không xác định	249	40
436	22008	Không xác định	138	73
437	22009	Không xác định	103	97
438	22010	Không xác định	341	29
439	22011	Không xác định	320	31
440	22012	Không xác định	1020	10
441	22013	Không xác định	197	51
442	22014	Không xác định	219	46
443	22015	Không xác định	95	105
444	22016	Không xác định	237	42
445	22017	Không xác định	1385	7
446	22018	Không xác định	2388	4
447	22019	Không xác định	127	79
448	22020	Không xác định	138	73
449	22021	Không xác định	99	101
450	22024	Không xác định	281	36

Như được trình bày trên bảng 2 trên đây, các hợp chất 1,3,4-oxadiazol, chất 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 lên đến gấp 2651 lần trong thử nghiệm ức chế hoạt tính HDAC1 và HDAC6.

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

Ảnh hưởng của các chất ức chế HDAC6 đặc hiệu đối với sự vận chuyển ty thể qua sợi trục thần kinh đã được phân tích. Cụ thể là, để kiểm tra xem hợp chất có 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.

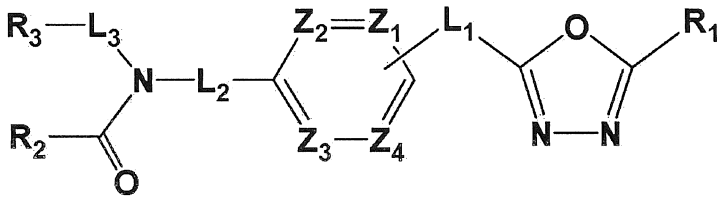
Các tế bào thần kinh hồi hải mã từ phôi chuột Sprague-Dawley (SD) vào ngày phôi 17-18 (E17-18) đã được nuôi cấy trên đĩa phủ tử cung ngoại bào để quan sát và chụp ảnh trong 7 ngày, rồi tiếp đó được xử lý với 1 µM peptit beta-amyloid. Sau 24 giờ, tế bào thần kinh được xử lý với các hợp chất trong 3 giờ 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, chất 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 có công thức I sau đây, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng:

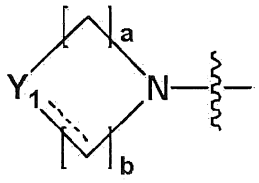
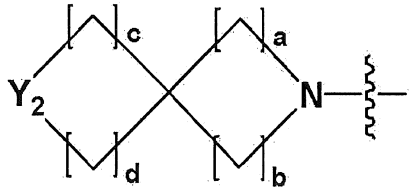
Công thức I

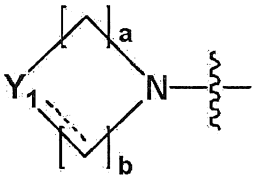
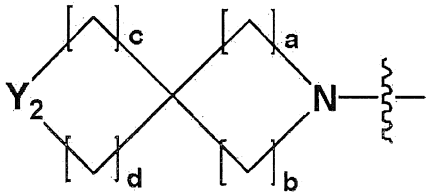


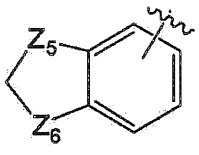
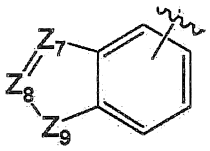
trong đó L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là liên kết hoặc -(C_1-C_2 alkylen)-;

L_2 là -(C_1-C_2 alkylen)-;

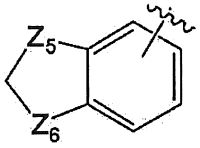
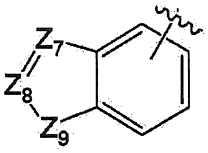
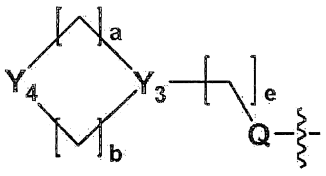
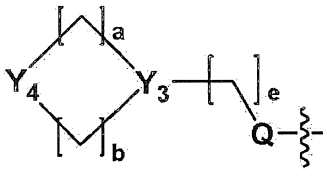
R_1 là -CX_2H hoặc -CX_3;

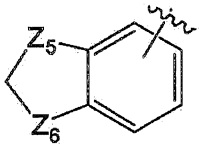
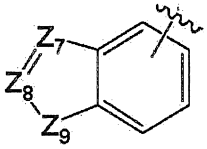
R_2 là -NR^AR^B, -OR^C,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -NR^DR^E, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -CN, -aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

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), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heterocycloalkyl), -aryl, -heteroaryl, -adamantyl,  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, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -OCF_3, -O-aryl, -NR^DR^E, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -C(=O)-NR^DR^E, -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl,  ,  hoặc  , trong đó ít nhất một H của  có thể được thế bởi -X, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3 hoặc -CF_2H, và

ít nhất một H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -adamantyl,  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Y_1, Y_2 và Y_4 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^F-, -O-, -C(=O)- hoặc -$S(=O)_2$-;

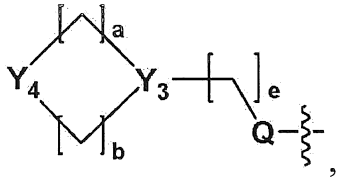
Y_3 là -CH_2- hoặc -N-;

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

Z_5 và Z_6 độc lập với nhau là -CH_2- hoặc -O-;

Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

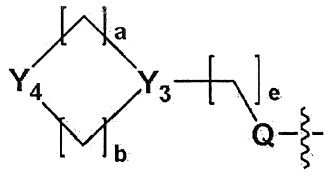
Z_9 là $-NR^G-$ hoặc -S-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4$ alkyl), $-(C_1-C_4$ alkyl)-OH, $-(C_1-C_4$ alkyl)-NR^DR^E, -aryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-aryl, -heteroaryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-heteroaryl, $-(C_3-C_7$ xycloalkyl), $-(C_2-C_6$ heteroxycloalkyl) hoặc 

,

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

ít nhất một H của -aryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-aryl, -heteroaryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-heteroaryl, $-(C_3-C_7$ xycloalkyl) hoặc $-(C_2-C_6$ heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, $-O(C_1-C_4$ alkyl), $-(C_1-C_4$ alkyl), $-CF_3$, $-CF_2H$ hoặc -CN, và

ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -X, -OH, $-O(C_1-C_4$ alkyl), $-(C_1-C_4$ alkyl), $-CF_3$, $-CF_2H$, -CN, $-(C_2-C_6$ heteroxycloalkyl), -aryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-aryl hoặc -heteroaryl;

R^C là $-(C_1-C_4$ alkyl), -aryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-aryl, -heteroaryl hoặc $-(C_1-C_4$ alkyl)-heteroaryl,

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

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

R^D và R^E độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4$ alkyl), -aryl hoặc $-(C_1-C_4$ alkyl)-aryl,

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

ít nhất một H của -aryl hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-aryl có thể được thế bởi -X, -OH, $-CF_3$ hoặc $-CF_2H$;

R^F là -H, -(C_1-C_6 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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E, -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, $-CF_3$ hoặc $-CF_2H$;

R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Q là -O- hoặc là liên kết,

<u>- - - -</u> là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, với điều kiện khi <u>- - - -</u> là liên kết đôi, thì Y_1 là =CH-;

a - e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4, 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

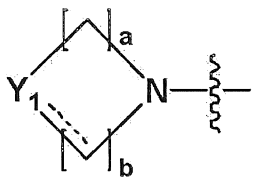
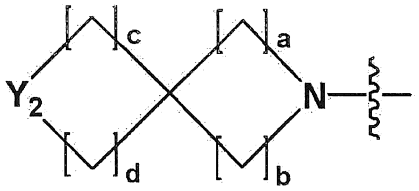
X là F, Cl, Br hoặc I.

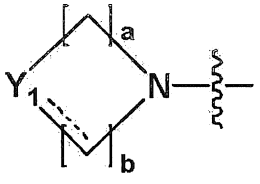
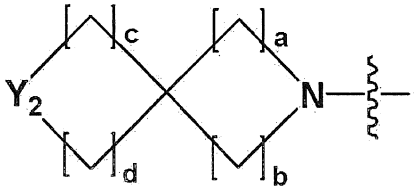
2. Hợp chất, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1,

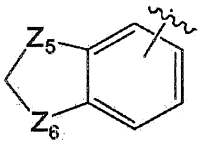
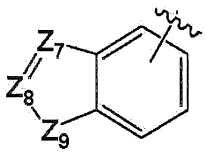
trong đó L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là liên kết hoặc -(C_1-C_2 alkylen)-;

L_2 là -(C_1-C_2 alkylen)-;

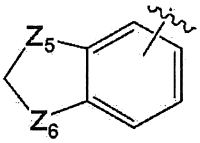
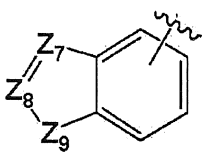
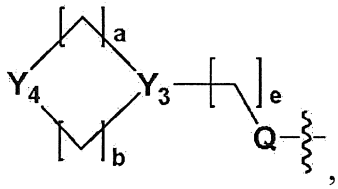
R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

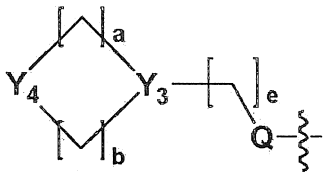
R_2 là $-NR^AR^B$, $-OR^C$,  hoặc  ,

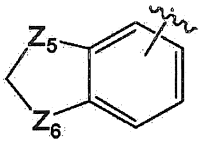
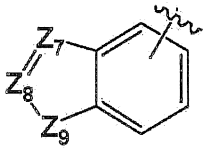
trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH, $-NR^DR^E$, -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -aryl, trong đó ít nhất một H của -aryl có thể được thế bởi -X, -OH, $-CF_3$ hoặc $-CF_2H$;

R_3 là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_3-C_7 xycloalkyl), -aryl, -heteroaryl, -adamantyl,  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), $-OCF_3$, -O-aryl, -(C_1-C_4 alkyl), $-CF_3$, $-S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -heteroaryl,  ,  hoặc  , trong đó ít

nhất một H của  có thể được thế bởi -X hoặc -(C_1-C_4 alkyl), và

ít nhất một H của -(C_3-C_7 xycloalkyl), -adamantyl,  hoặc  có thể được thế bởi -X, -OH hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Y_1, Y_2 và Y_4 độc lập với nhau là -CH_2-, -NR^F-, -O-, -C(=O)- hoặc -$S(=O)_2$-;

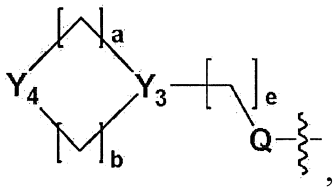
Y_3 là -CH_2- hoặc -N-;

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

Z_5 và Z_6 độc lập với nhau là -CH_2- hoặc -O-;

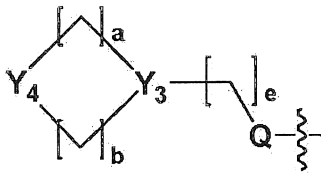
Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

Z_9 là -NR^G- hoặc -S-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -H, -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E, -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_3-C_7 xycloalkyl) hoặc  ,

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

ít nhất một H của -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -(C_3-C_7 xycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -CF_2H hoặc -CN, và

ít nhất một H của  có thể được thế bởi -X, -(C_1-C_4 alkyl), -CF_3, -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl hoặc -heteroaryl;

R^C là -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -aryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và ít nhất một H của -aryl có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^D và R^E độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH, và ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl)-aryl có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^F là -H, -(C_1-C_6 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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E, -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl), -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(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_1-C_4 alkyl)-C(=O)-O(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_2-C_4 alkenyl)-aryl, -heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -C(=O)-(C_3-C_7 xycloalkyl), -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) hoặc -(C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Q là -O- hoặc một liên kết,

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

a - e độc lập với nhau là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4, 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

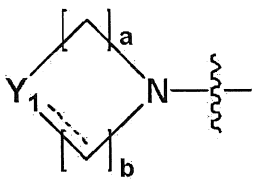
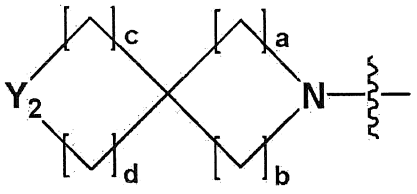
X là F, Cl, Br hoặc I.

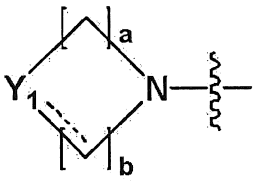
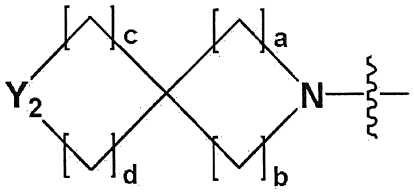
3. Hợp chất, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 2,

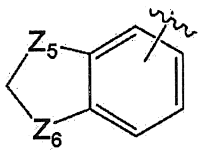
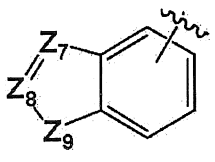
trong đó L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là liên kết;

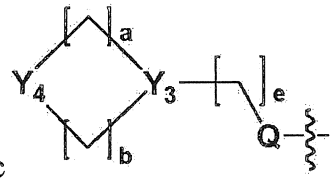
L_2 là -(C_1 alkylen)-;

R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;

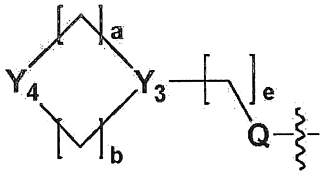
R_2 là $-NR^AR^B$,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X, $-NR^DR^E$ hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

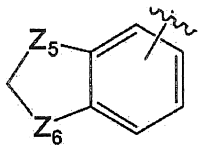
R_3 là -aryl, -heteroaryl,  hoặc  ,

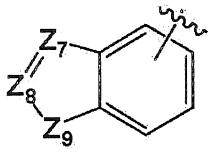
trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -O(C_1-C_4 alkyl), -OCF_3, -(C_1-C_4 alkyl), -heteroaryl hoặc 

,

trong đó ít nhất một H của 

có thể được thế bởi -X hoặc -(C_1-C_4 alkyl), và

ít nhất một H của 

hoặc 

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

Y_1 là -CH_2-, -NR^F-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

Y_2 là -NR^F- hoặc -O-;

Y_3 là -N-;

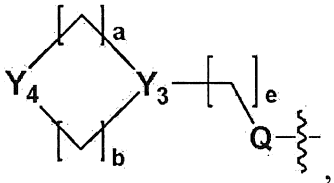
Y_4 là -NR^F-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

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;

Z_5 và Z_6 độc lập với nhau là -CH_2- hoặc -O-;

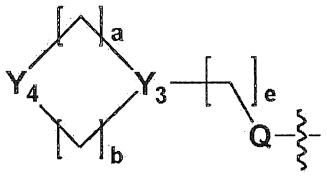
Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

Z_9 là -NR^G-;

R^A và R^B độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -(C_1-C_4 alkyl)-NR^DR^E hoặc 

,

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

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

R^D và R^E độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH;

R^F là -H, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, -CF_3 hoặc -CF_2H;

R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

Q là -O- hoặc một liên kết,

là liên kết đơn;

a - d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2;

e là số nguyên 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

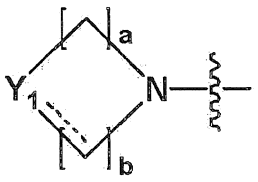
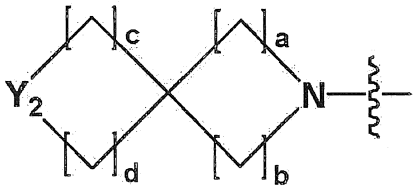
X là F, Cl hoặc Br.

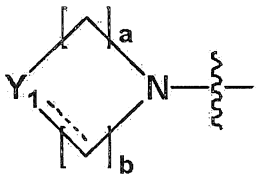
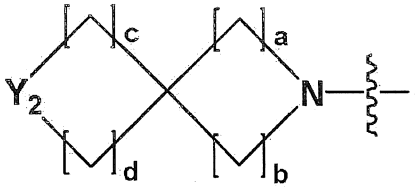
4. Hợp chất, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 3,

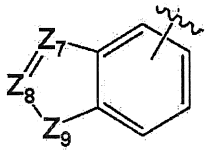
trong đó L_1 hoặc L_3 độc lập với nhau là liên kết;

L_2 là -(C_1 alkylen)-;

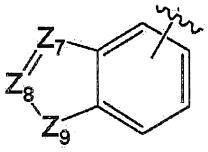
R_1 là -CF_2H;

R_2 là -NR^AR^B,  hoặc  ,

trong đó ít nhất một H của  hoặc  có thể được thế bởi -X hoặc -NR^DR^E;

R_3 là -aryl, -heteroaryl hoặc  ,

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

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

Y_1 là -CH_2-, -NR^F-, -O- hoặc -$S(=O)_2$-;

Y_2 là -NR^F- hoặc -O-;

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;

Z_7 và Z_8 độc lập với nhau là =CH- hoặc =N-;

Z_9 là $-NR^G-$;

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

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

R^D và R^E độc lập với nhau là -(C_1-C_4 alkyl), trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X hoặc -OH;

R^F là -H, -(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của -(C_1-C_4 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-OH, -C(=O)-(C_1-C_4 alkyl) hoặc -$S(=O)_2$-(C_1-C_4 alkyl) có thể được thế bởi -X, và

trong đó ít nhất một H của -(C_2-C_6 heteroxycloalkyl) có thể được thế bởi -X, -OH, $-CF_3$ hoặc $-CF_2H$;

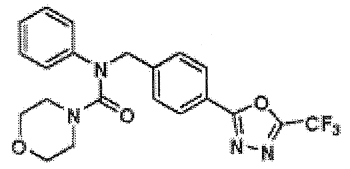
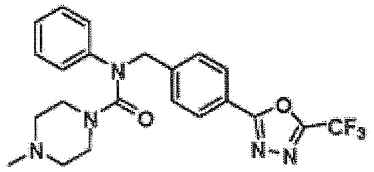
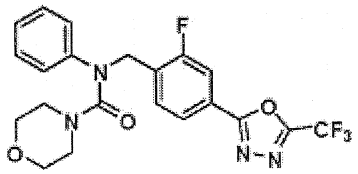
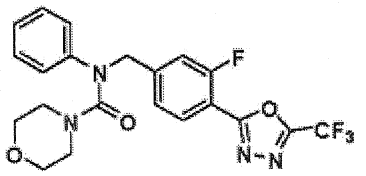
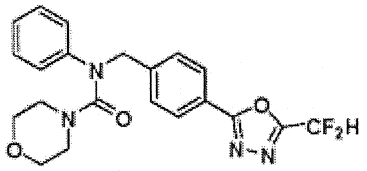
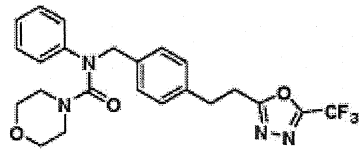
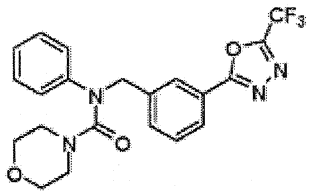
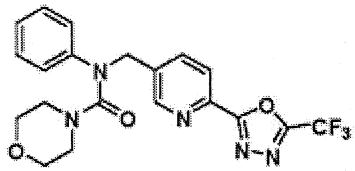
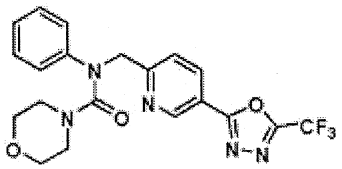
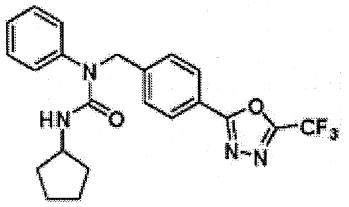
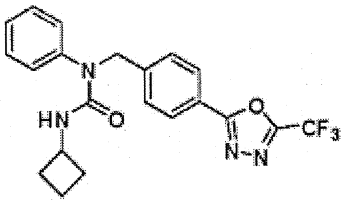
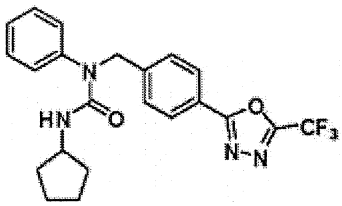
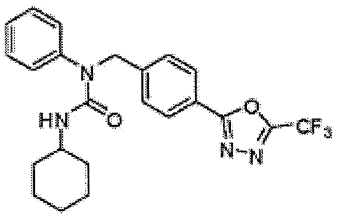
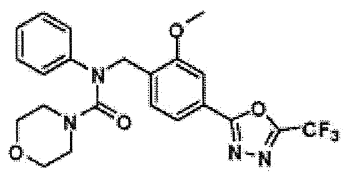
R^G là -H hoặc -(C_1-C_4 alkyl);

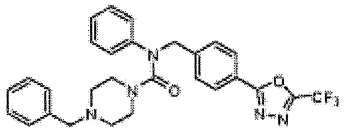
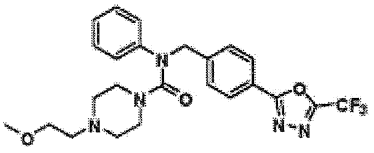
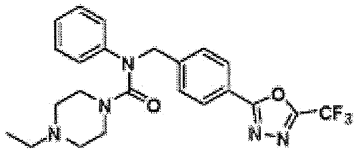
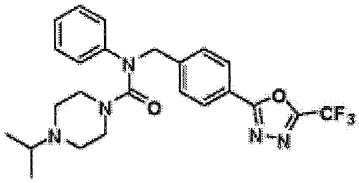
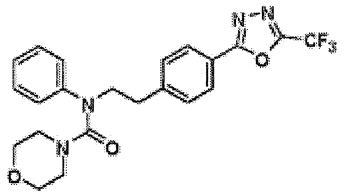
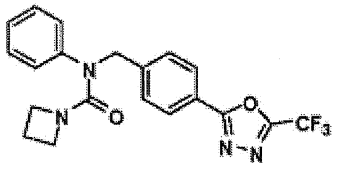
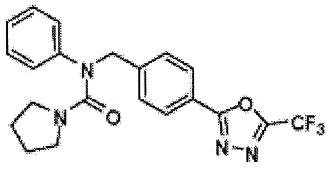
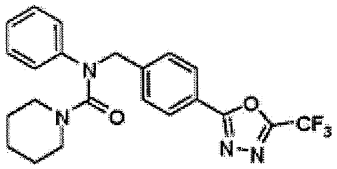
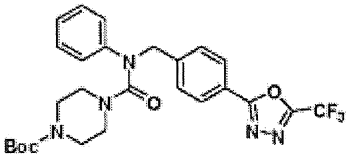
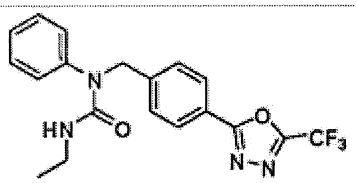
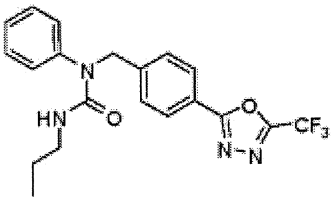
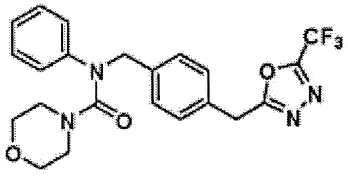
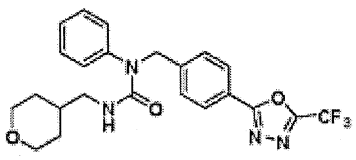
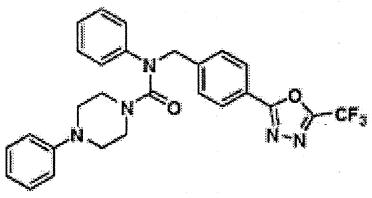
<u>- - - -</u> là liên kết đơn;

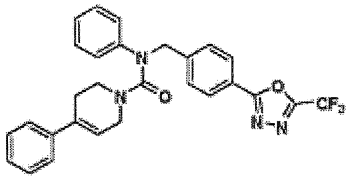
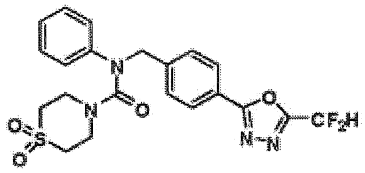
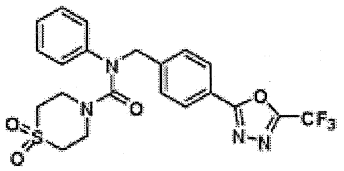
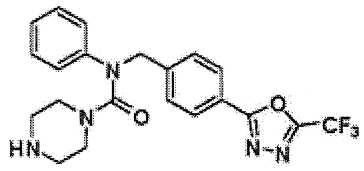
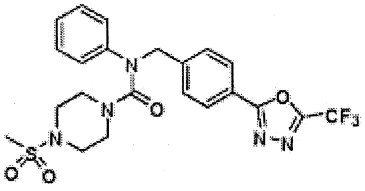
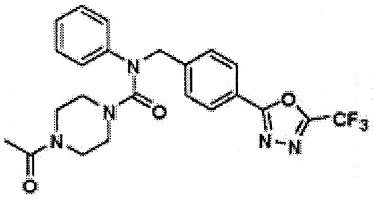
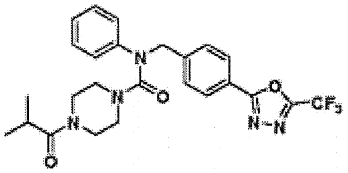
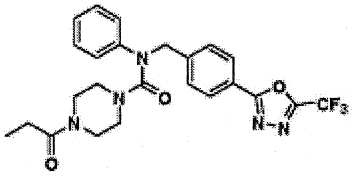
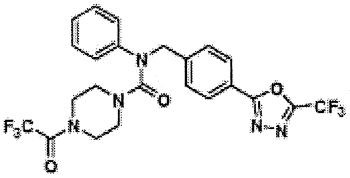
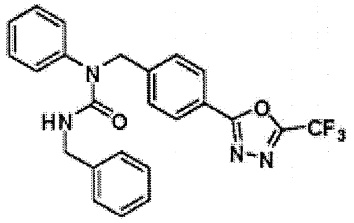
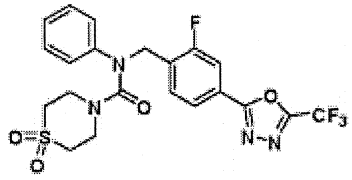
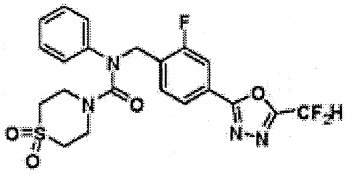
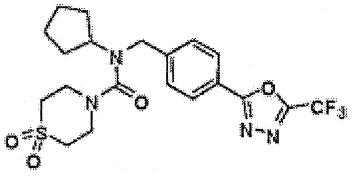
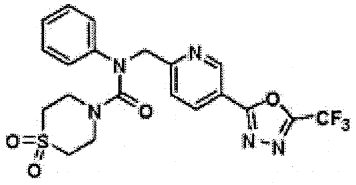
a - d độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2; và

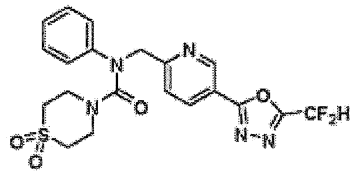
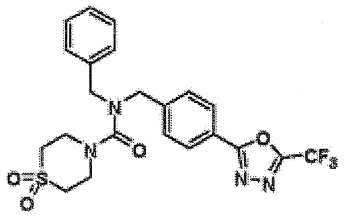
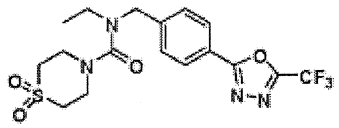
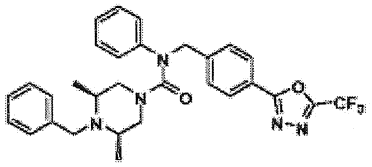
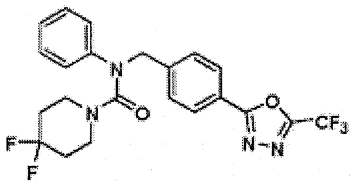
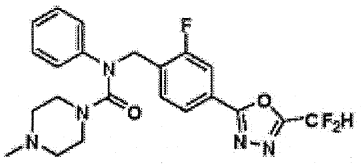
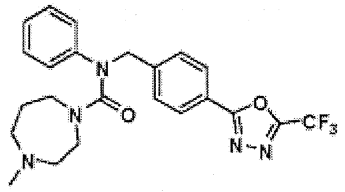
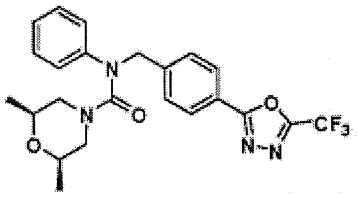
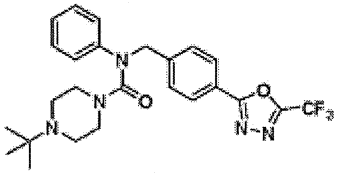
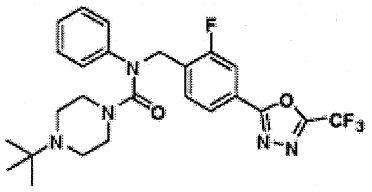
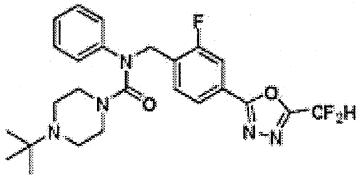
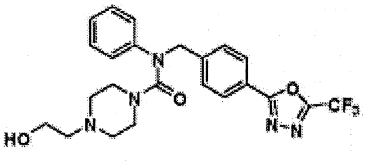
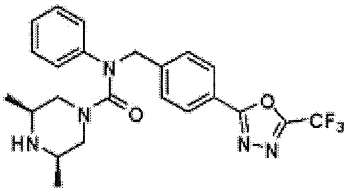
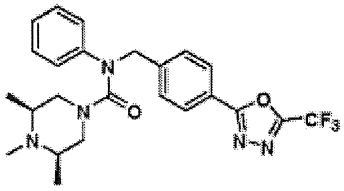
X là F, Cl hoặc Br.

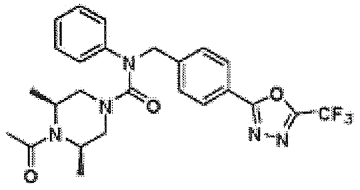
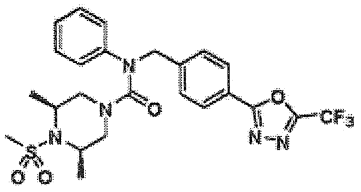
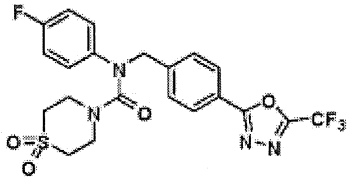
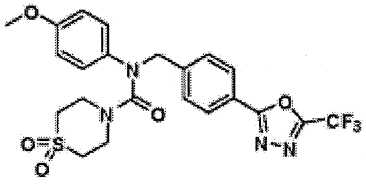
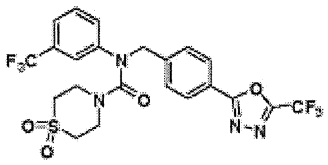
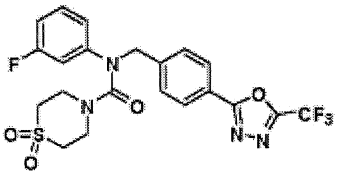
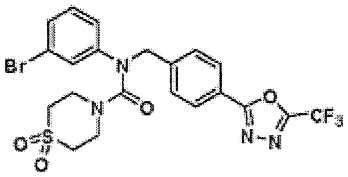
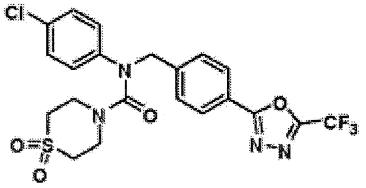
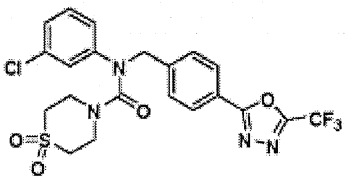
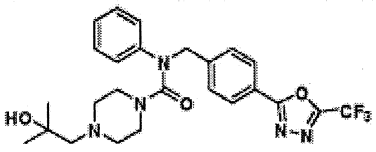
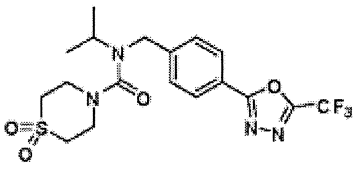
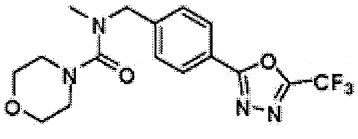
5. Hợp chất 1,3,4-oxadiazol, đồng phân hoặc muối dược dụng, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

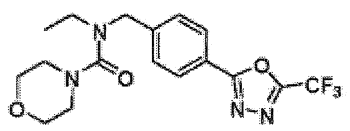
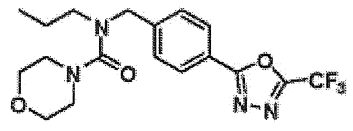
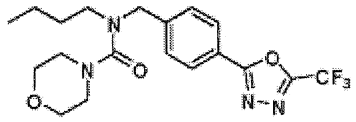
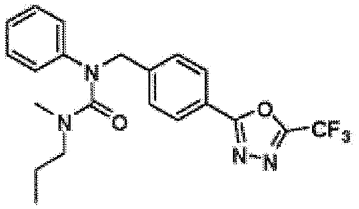
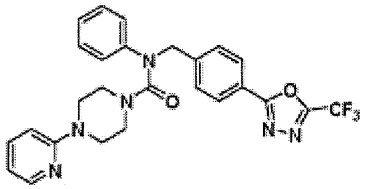
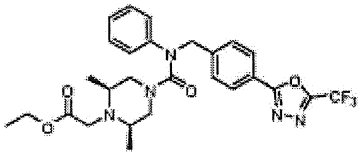
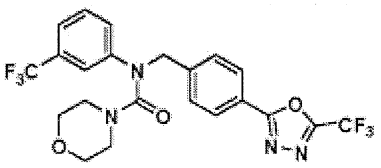
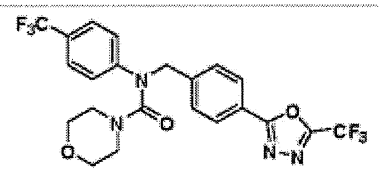
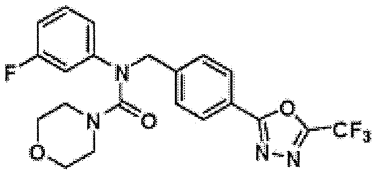
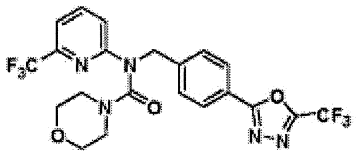
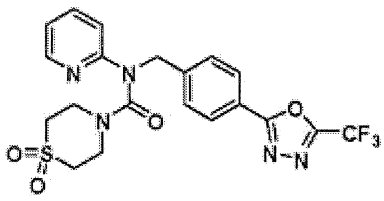
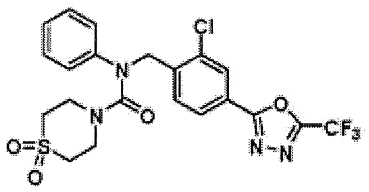
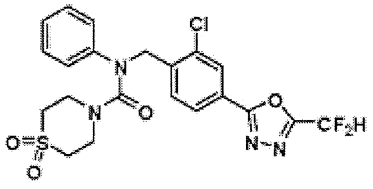
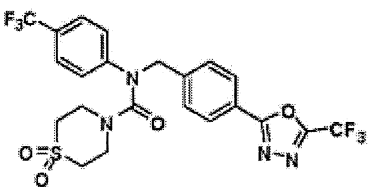
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	21249		2	21285	
3	21318		4	21319	
5	21325		6	21327	
7	21329		8	21333	
9	21336		10	21337	
11	21340		12	21341	
13	21342		14	21343	

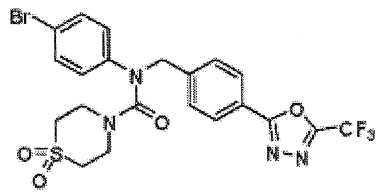
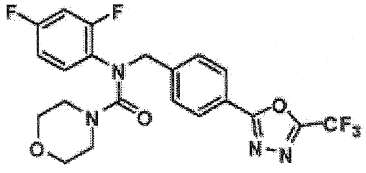
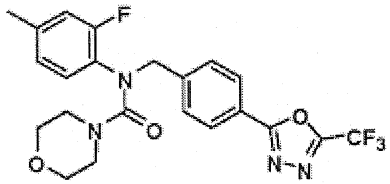
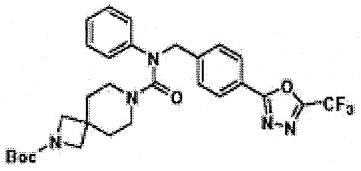
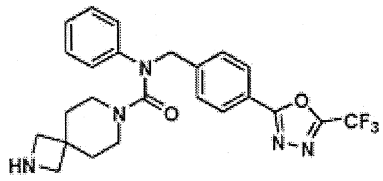
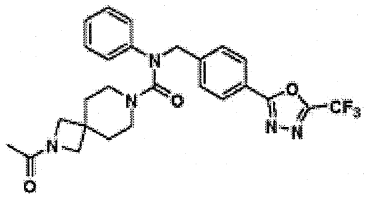
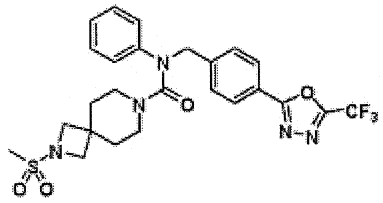
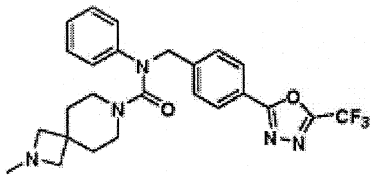
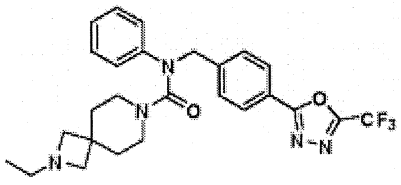
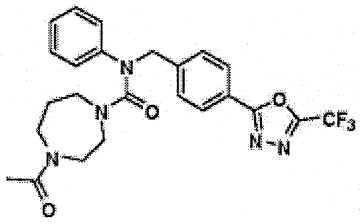
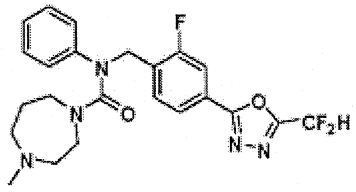
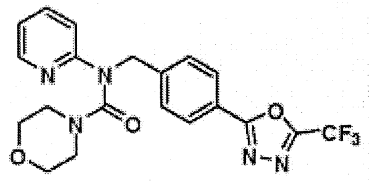
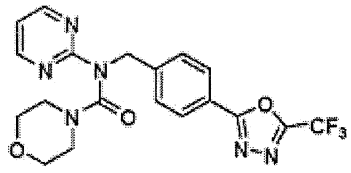
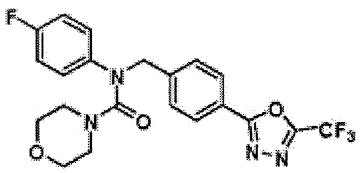
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
15	21344		16	21345	
17	21346		18	21347	
19	21348		20	21349	
21	21350		22	21351	
23	21352		24	21353	
25	21354		26	21355	
27	21357		28	21358	

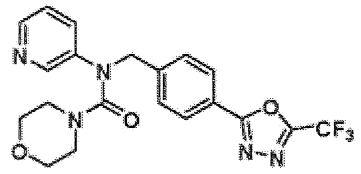
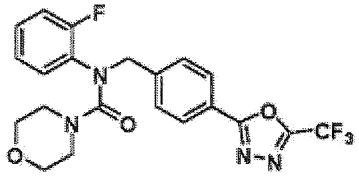
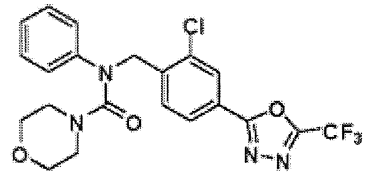
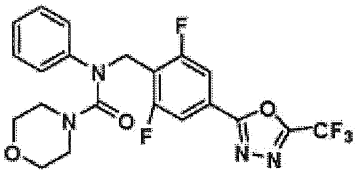
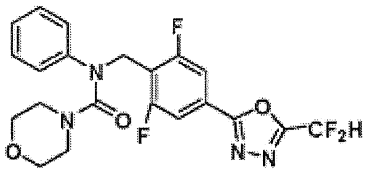
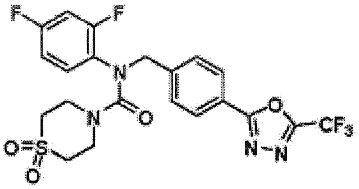
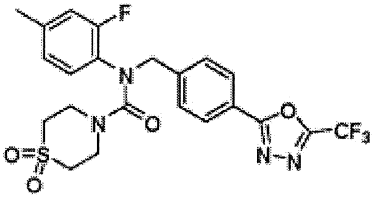
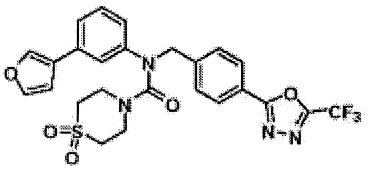
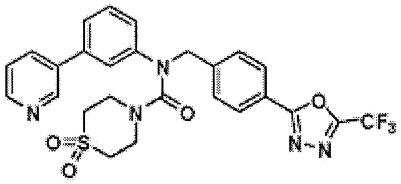
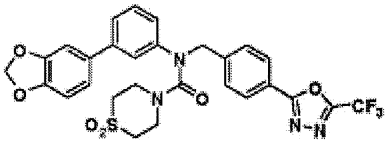
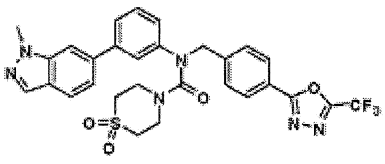
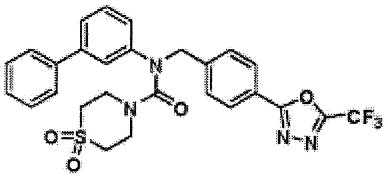
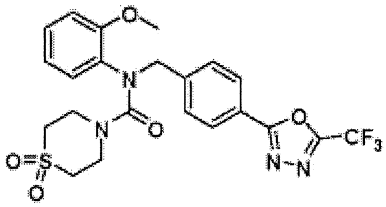
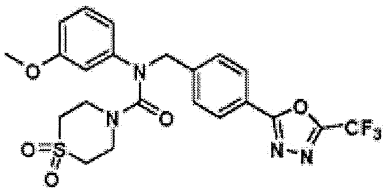
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
29	21359		30	21360	
31	21361		32	21362	
33	21363		34	21364	
35	21365		36	21366	
37	21367		38	21368	
39	21369		40	21370	
41	21371		42	21372	

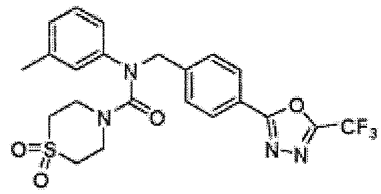
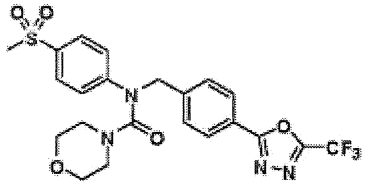
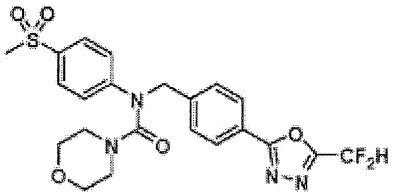
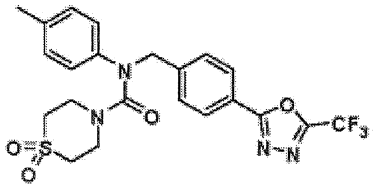
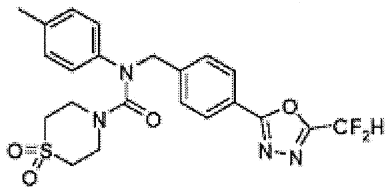
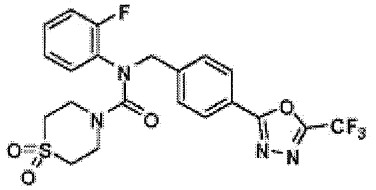
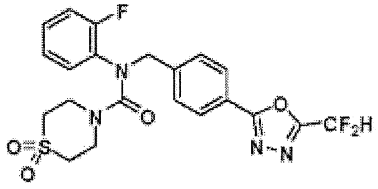
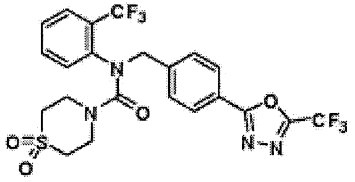
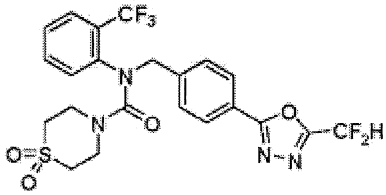
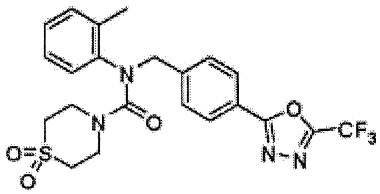
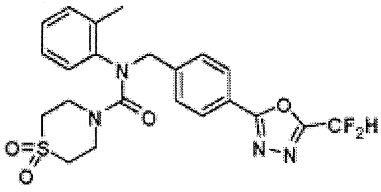
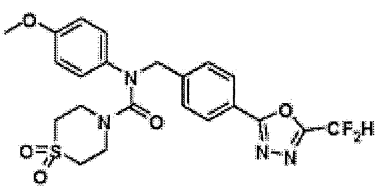
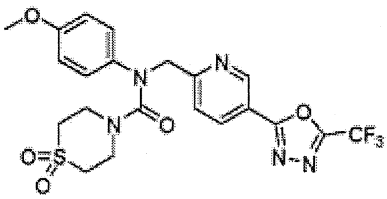
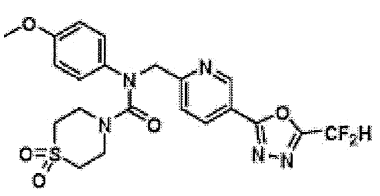
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
43	21373		44	21374	
45	21375		46	21376	
47	21377		48	21378	
49	21379		50	21380	
51	21381		52	21382	
53	21383		54	21384	
55	21385		56	21386	

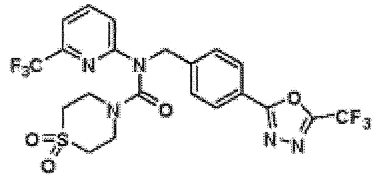
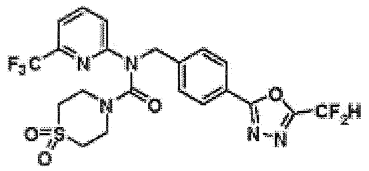
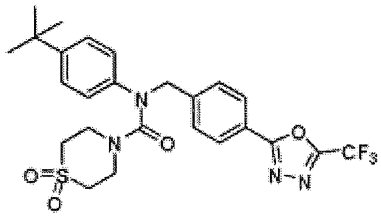
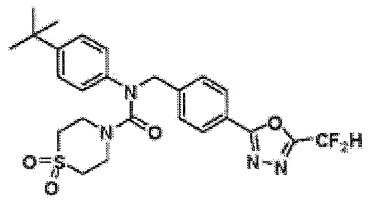
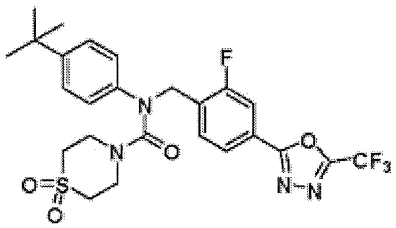
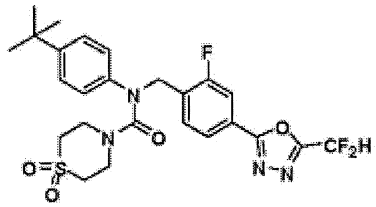
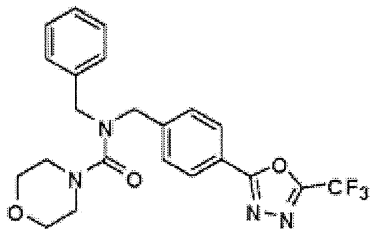
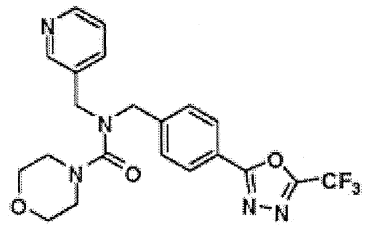
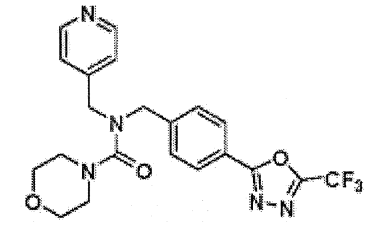
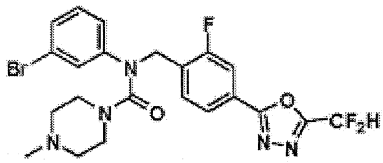
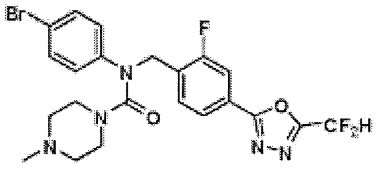
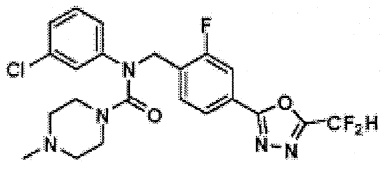
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
57	21387		58	21388	
59	21389		60	21390	
61	21391		62	21392	
63	21393		64	21394	
65	21395		66	21396	
67	21397		68	21398	

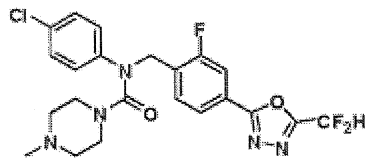
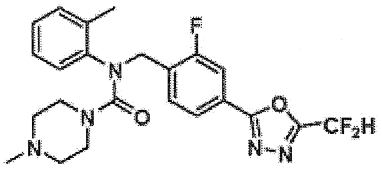
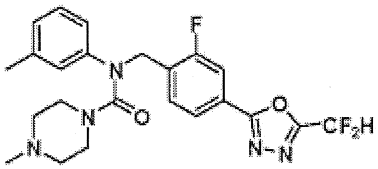
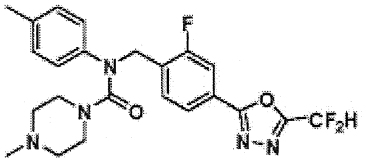
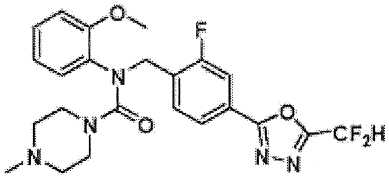
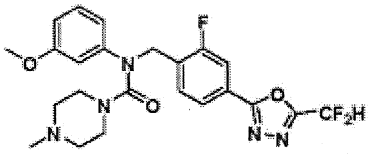
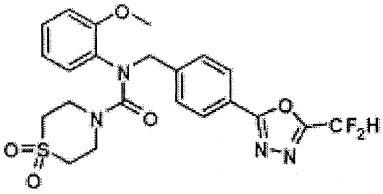
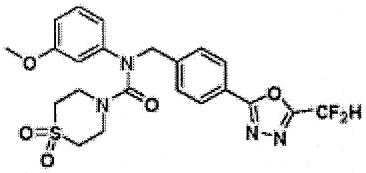
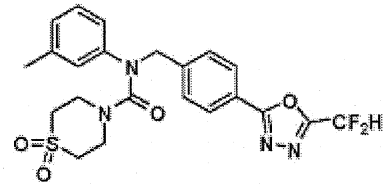
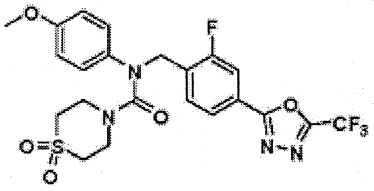
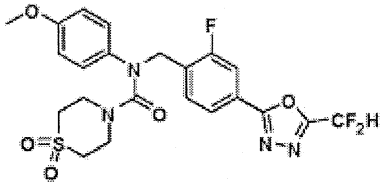
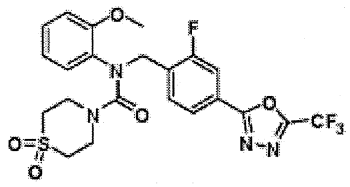
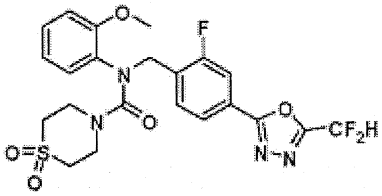
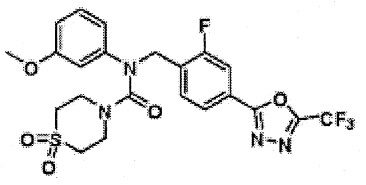
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
69	21399		70	21400	
71	21401		72	21402	
73	21403		74	21404	
75	21405		76	21406	
77	21407		78	21408	
79	21409		80	21410	
81	21411		82	21412	

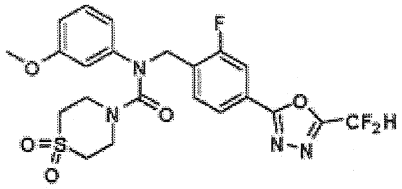
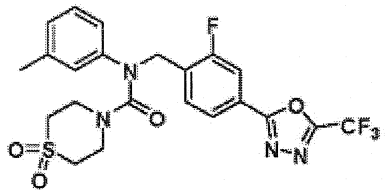
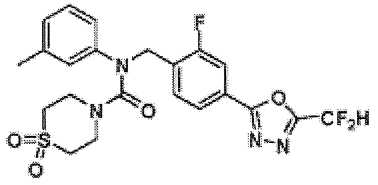
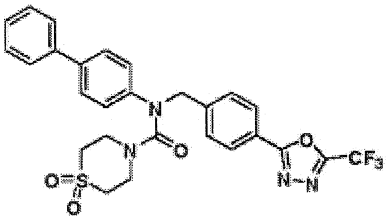
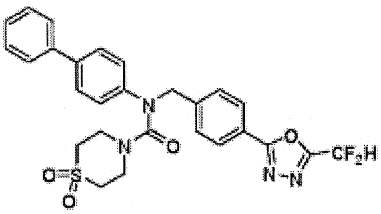
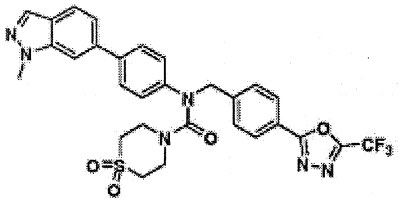
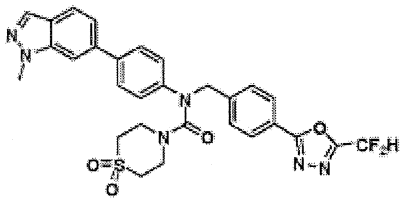
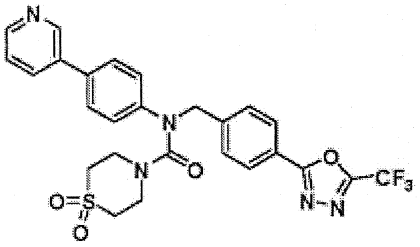
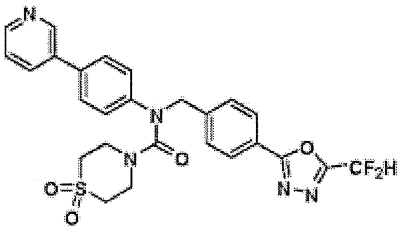
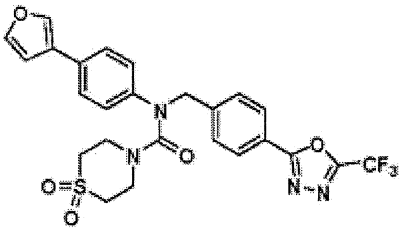
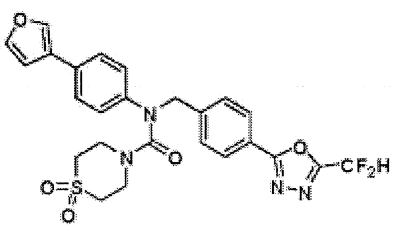
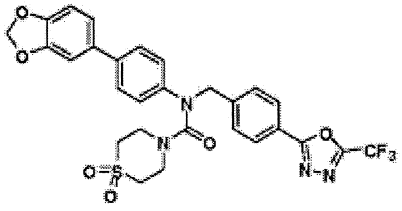
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
83	21413		84	21414	
85	21415		86	21416	
87	21417		88	21418	
89	21419		90	21420	
91	21421		92	21422	
93	21423		94	21424	
95	21425		96	21426	

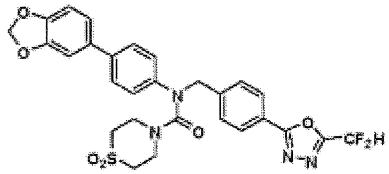
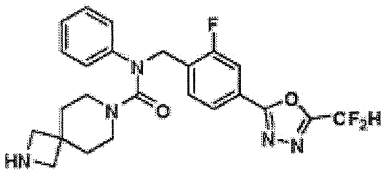
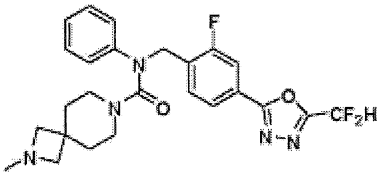
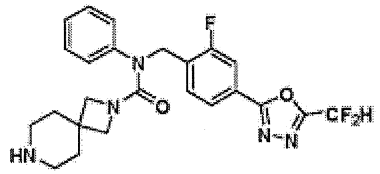
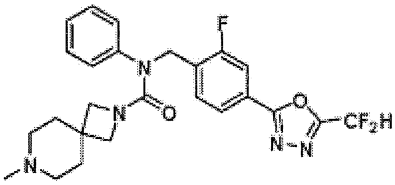
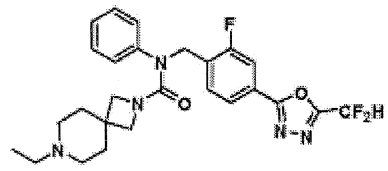
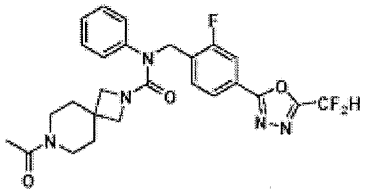
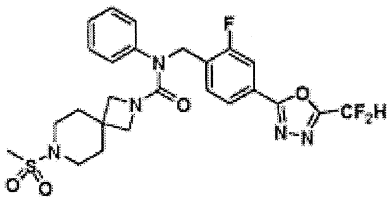
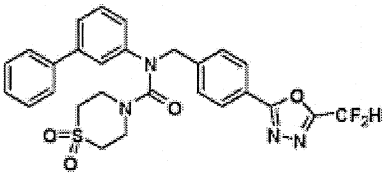
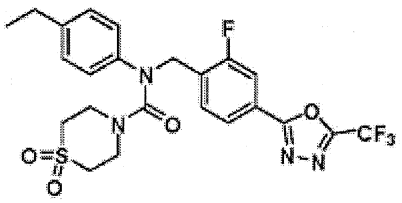
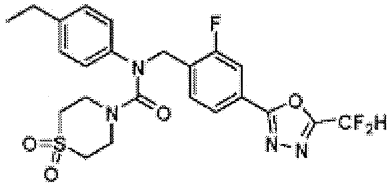
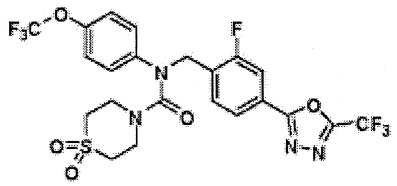
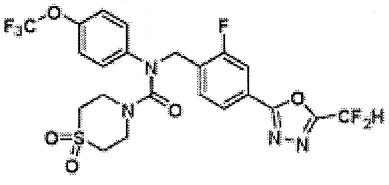
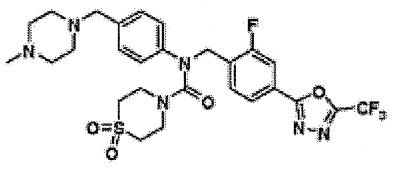
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
97	21427		98	21428	
99	21429		100	21431	
101	21432		102	21433	
103	21434		104	21435	
105	21436		106	21437	
107	21438		108	21439	
109	21440		110	21441	

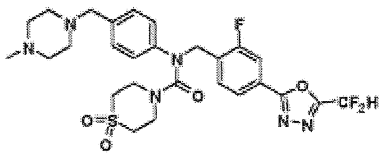
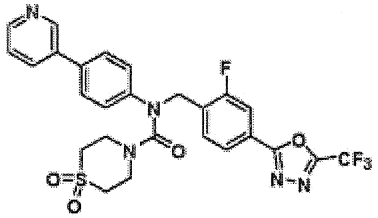
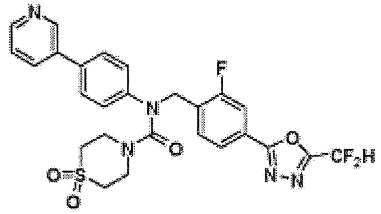
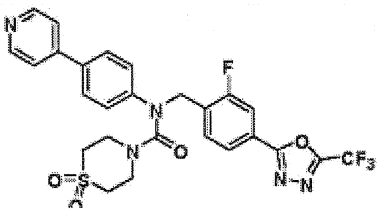
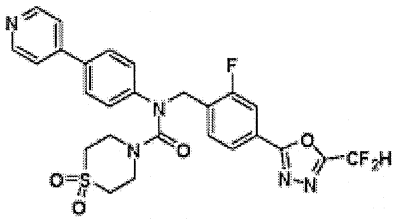
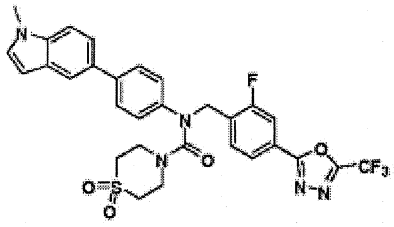
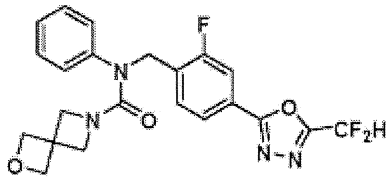
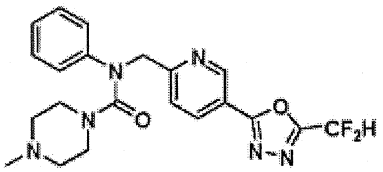
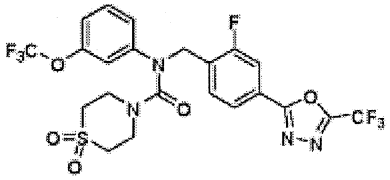
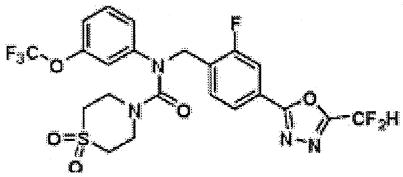
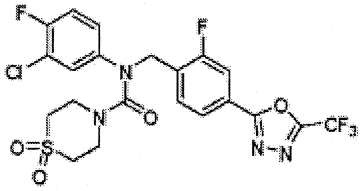
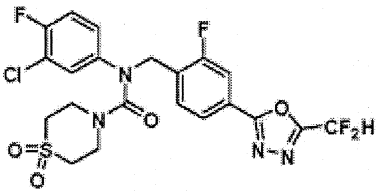
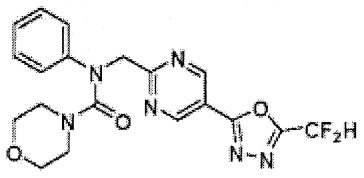
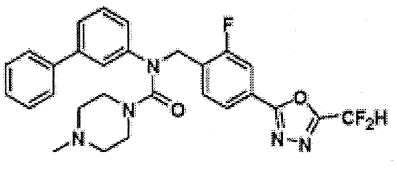
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
111	21442		112	21443	
113	21444		114	21445	
115	21446		116	21447	
117	21448		118	21449	
119	21450		120	21451	
121	21452		122	21453	
123	21454		124	21455	

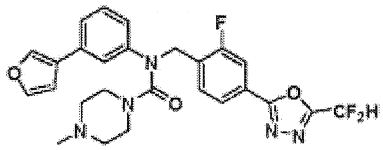
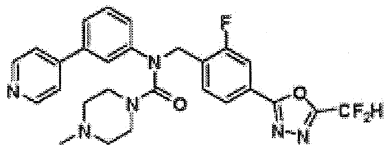
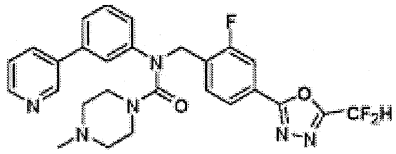
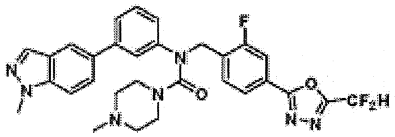
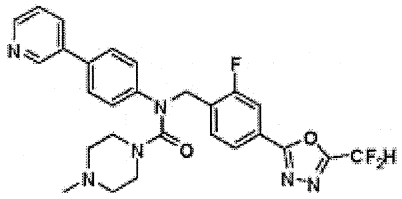
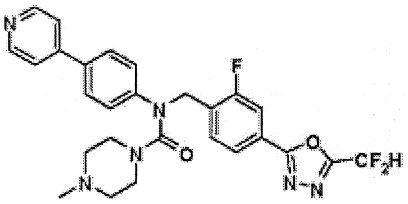
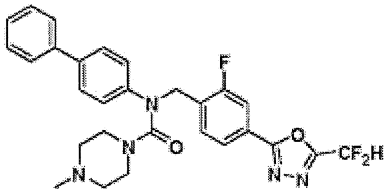
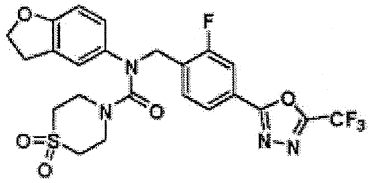
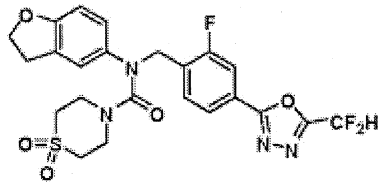
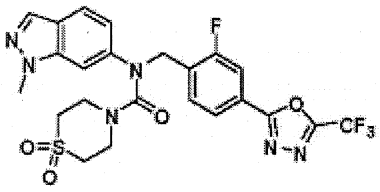
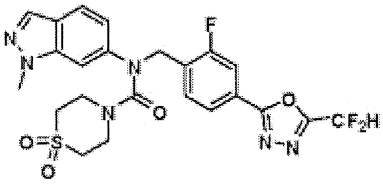
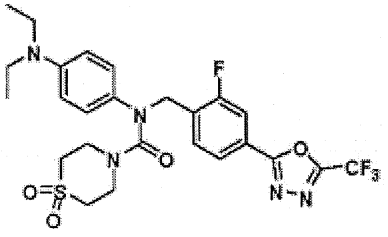
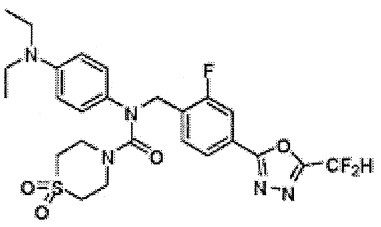
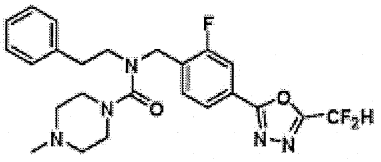
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
125	21456		126	21457	
127	21458		128	21459	
129	21460		130	21461	
131	21462		132	21463	
133	21464		134	21465	
135	21466		136	21467	

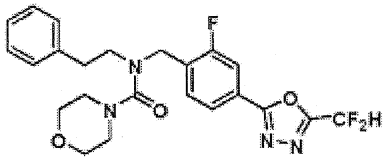
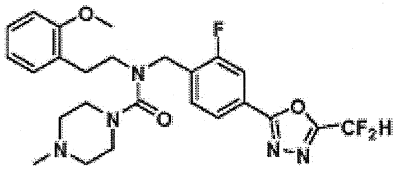
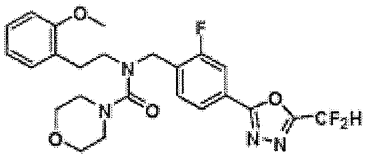
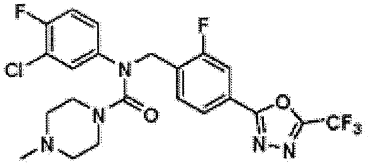
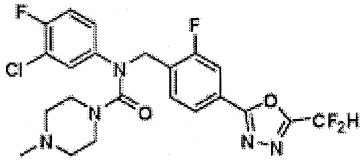
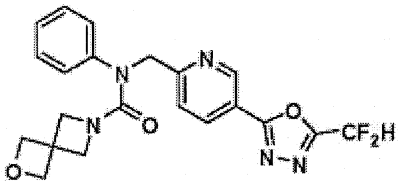
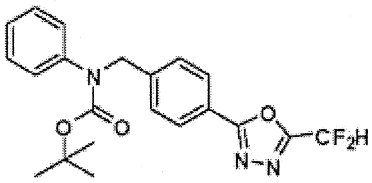
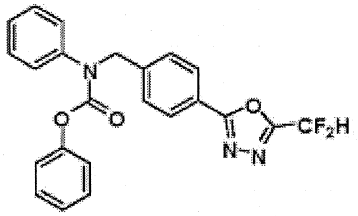
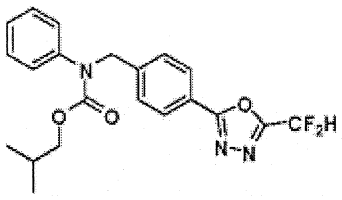
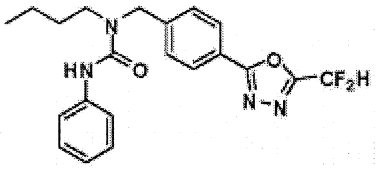
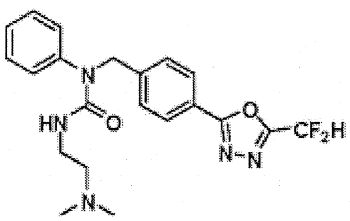
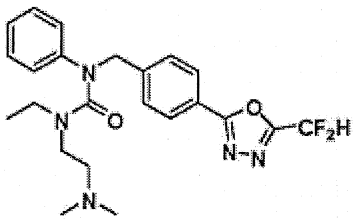
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
137	21468		138	21469	
139	21470		140	21471	
141	21472		142	21473	
143	21474		144	21475	
145	21476		146	21477	
147	21478		148	21479	
149	21480		150	21481	

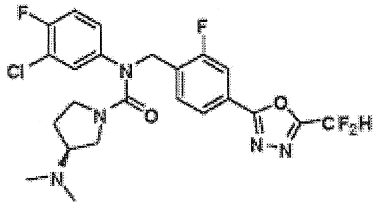
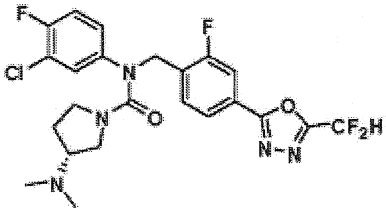
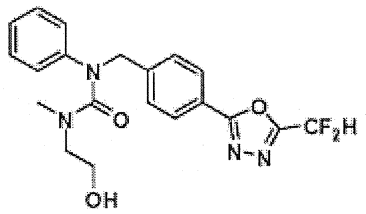
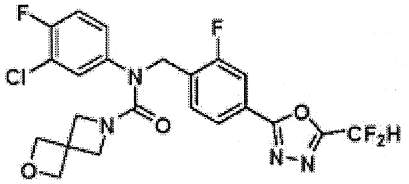
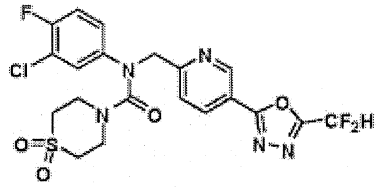
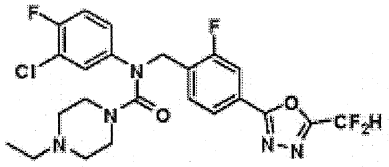
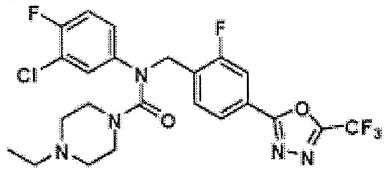
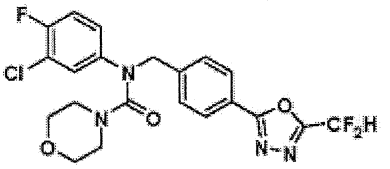
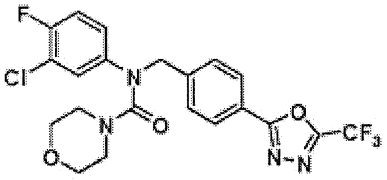
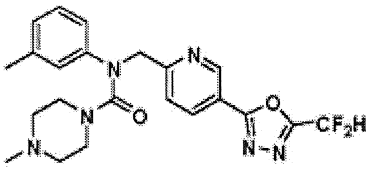
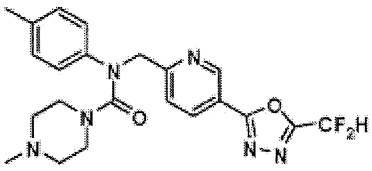
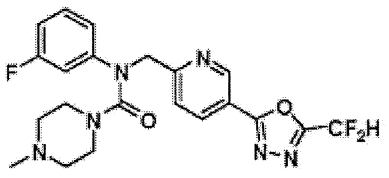
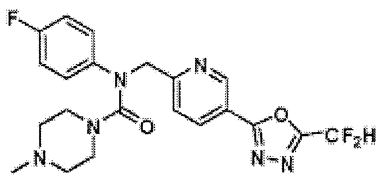
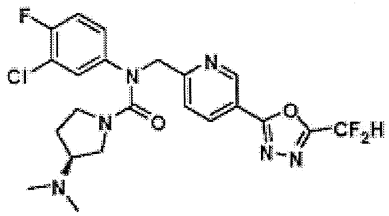
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
151	21482		152	21483	
153	21484		154	21485	
155	21486		156	21487	
157	21488		158	21489	
159	21490		160	21491	
161	21492		162	21493	

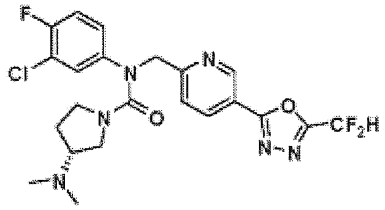
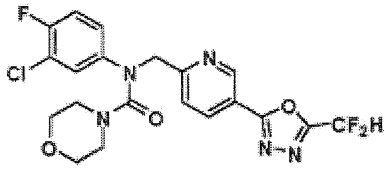
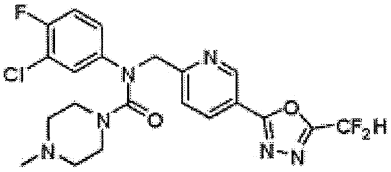
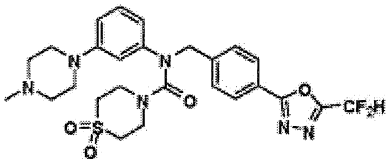
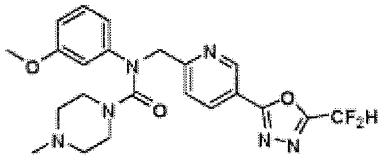
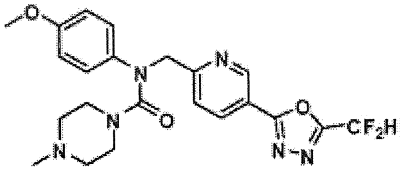
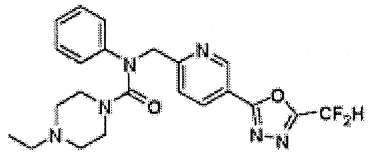
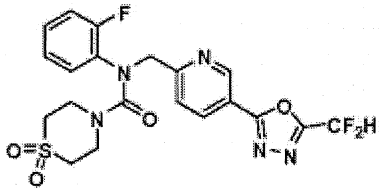
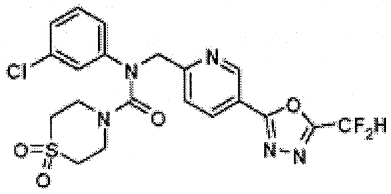
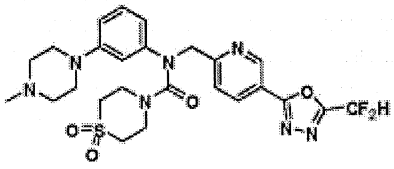
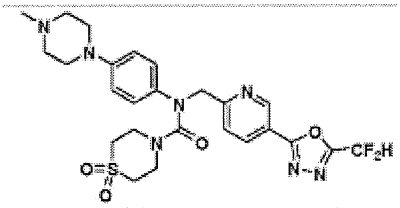
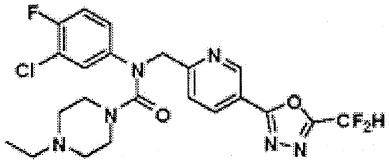
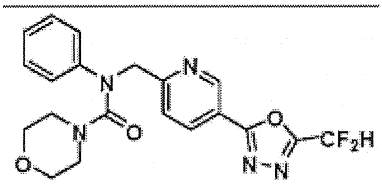
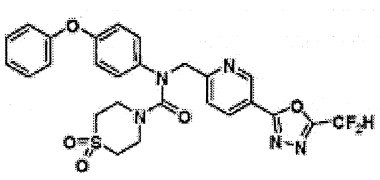
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
163	21494		164	21495	
165	21496		166	21497	
167	21498		168	21499	
169	21500		170	21501	
171	21502		172	21511	
173	21512		174	21513	
175	21514		176	21515	

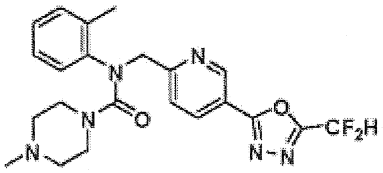
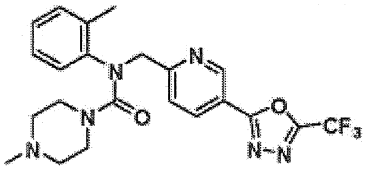
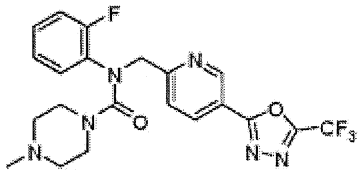
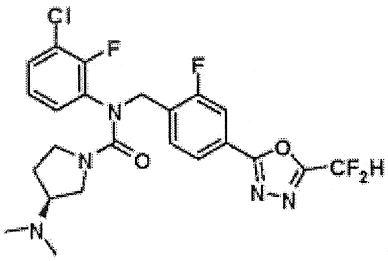
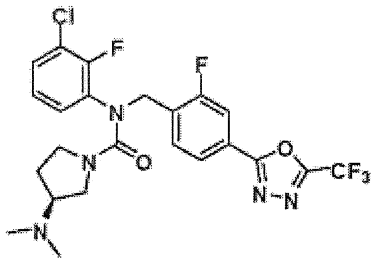
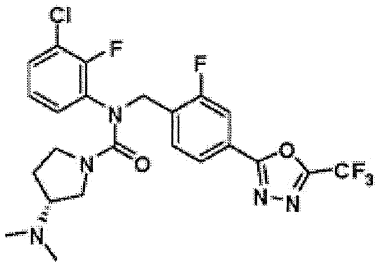
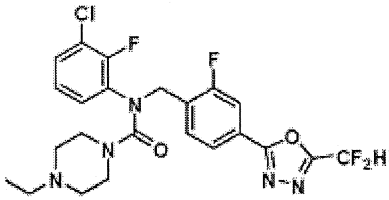
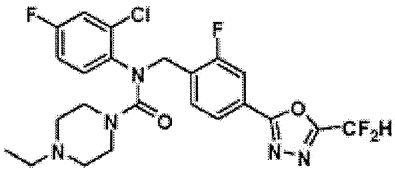
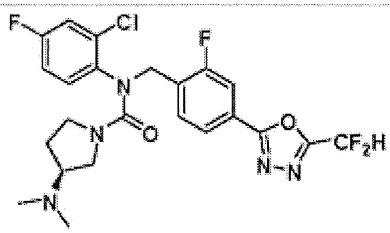
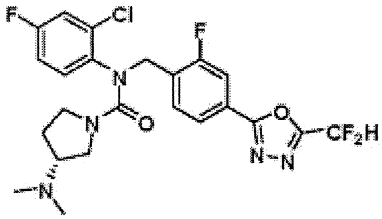
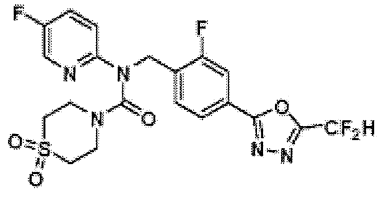
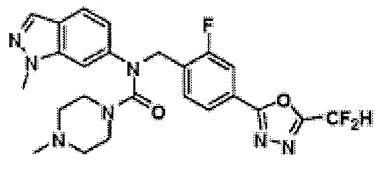
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
177	21516		178	21517	
179	21518		180	21519	
181	21520		182	21521	
183	21522		184	21527	
185	21528		186	21529	
187	21530		188	21531	
189	21532		190	21533	

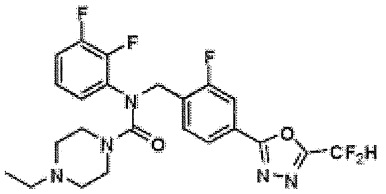
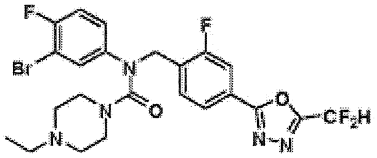
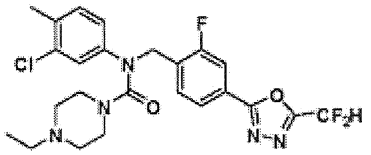
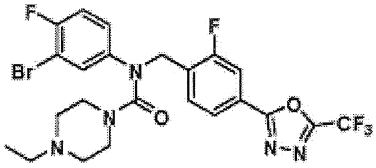
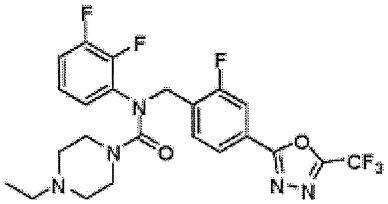
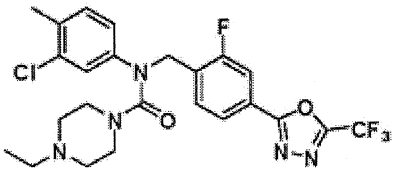
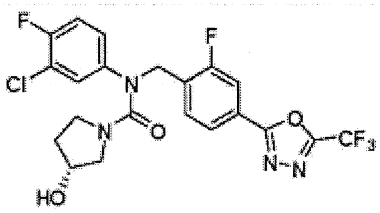
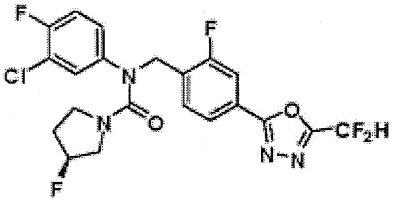
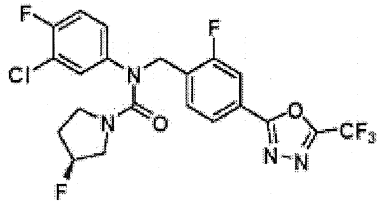
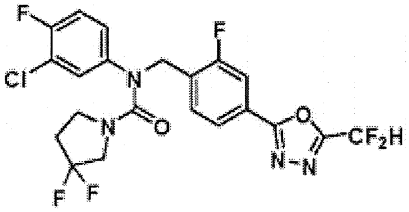
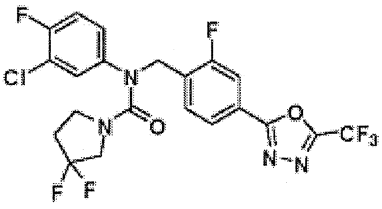
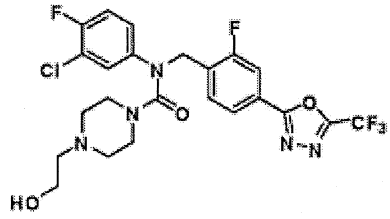
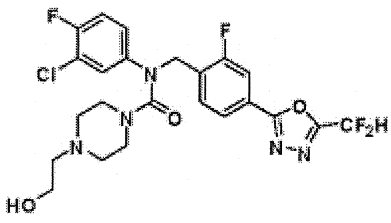
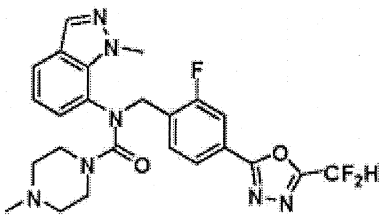
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
191	21534		192	21535	
193	21536		194	21537	
195	21540		196	21541	
197	21542		198	21543	
199	21544		200	21545	
201	21546		202	21552	
203	21553		204	21554	

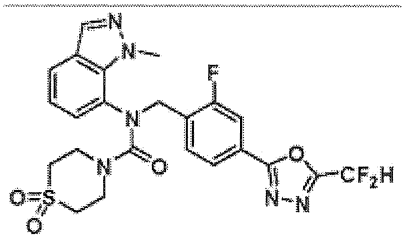
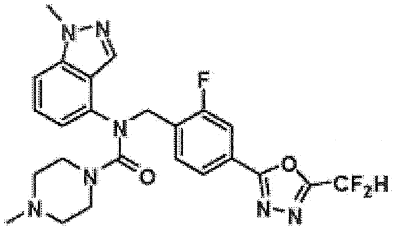
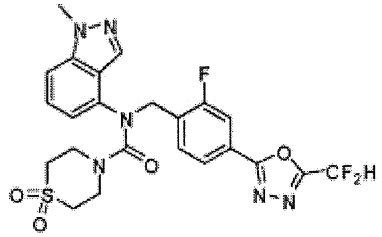
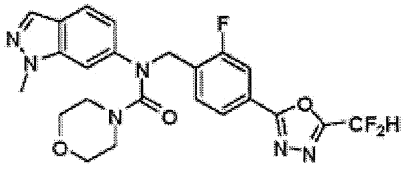
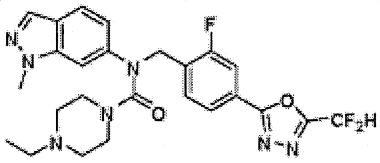
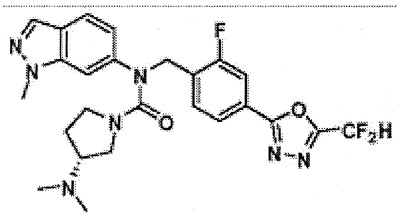
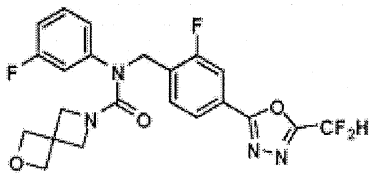
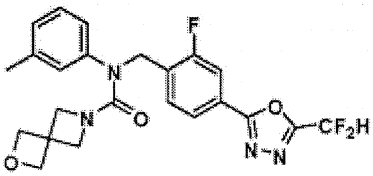
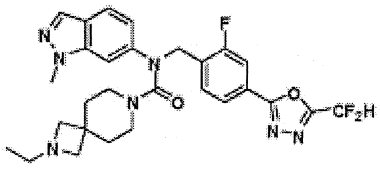
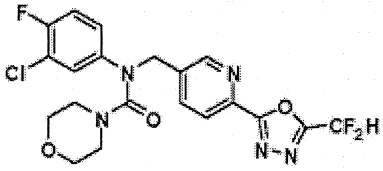
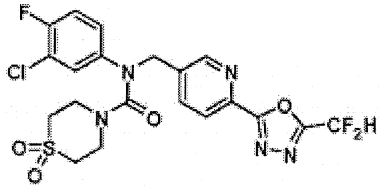
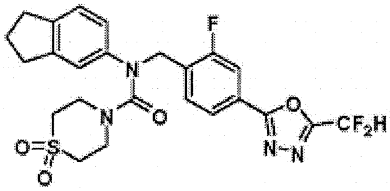
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
205	21555		206	21556	
207	21557		208	21564	
209	21565		210	21566	
211	21568		212	21569	
213	21570		214	21576	
215	21577		216	21578	

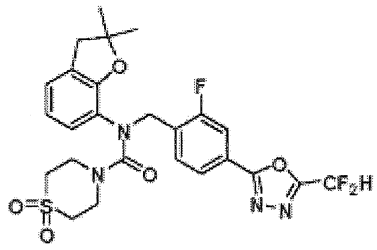
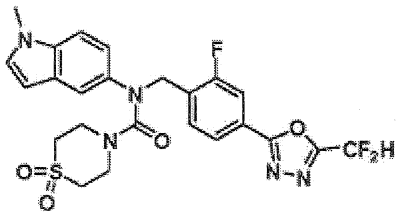
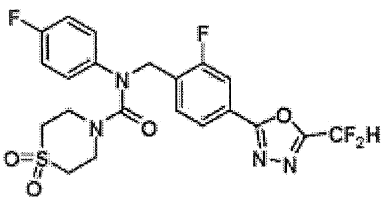
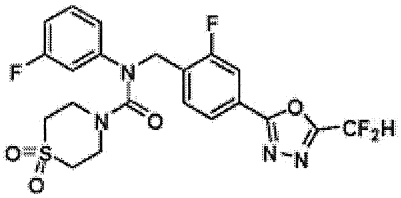
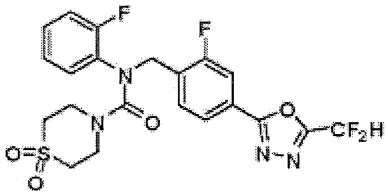
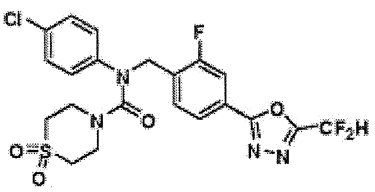
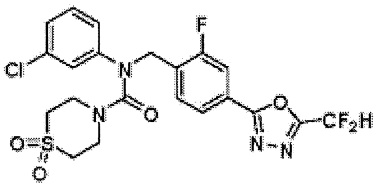
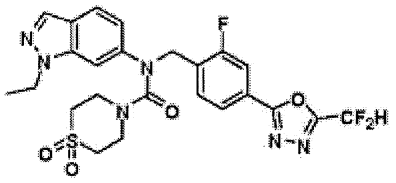
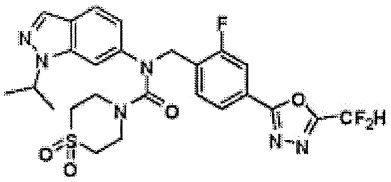
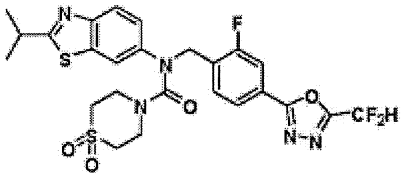
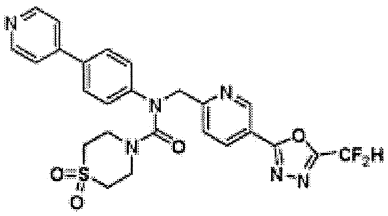
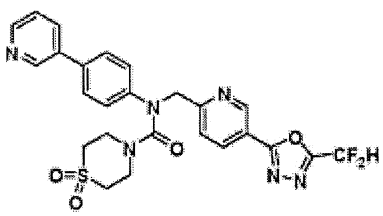
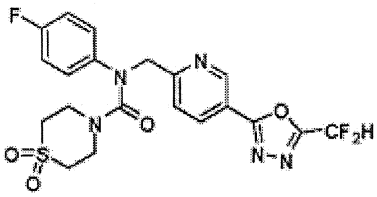
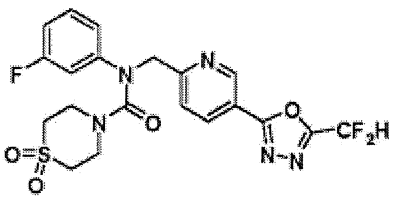
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
217	21583		218	21584	
219	21585		220	21586	
221	21587		222	21591	
223	21592		224	21593	
225	21594		226	21597	
227	21598		228	21599	
229	21600		230	21601	

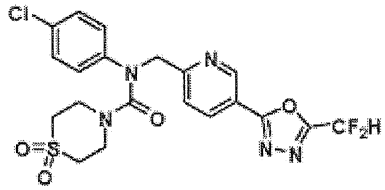
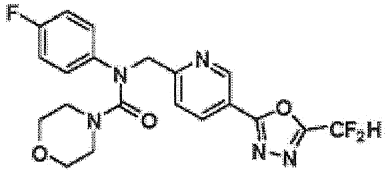
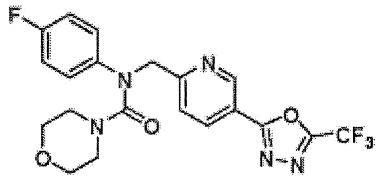
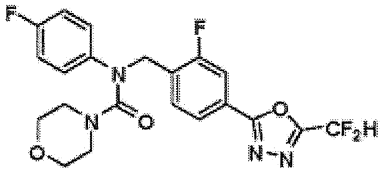
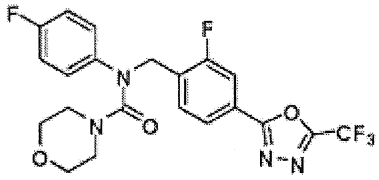
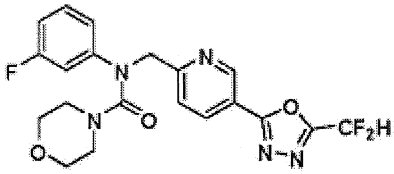
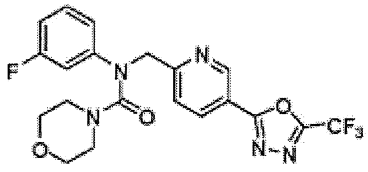
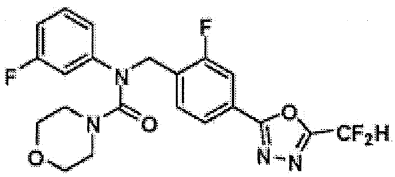
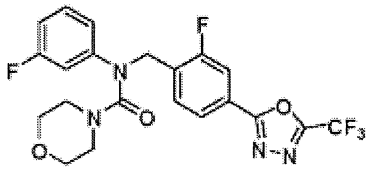
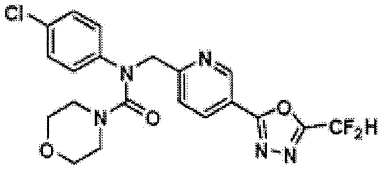
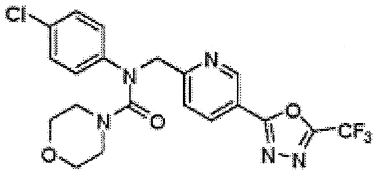
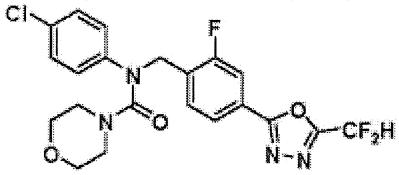
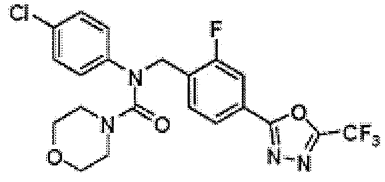
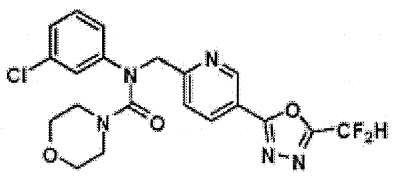
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
231	21602		232	21619	
233	21620		234	21621	
235	21622		236	21623	
237	21624		238	21625	
239	21626		240	21627	
241	21628		242	21629	
243	21630		244	21631	

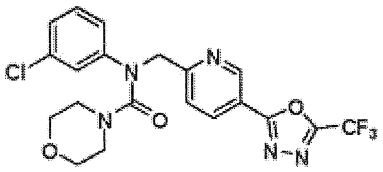
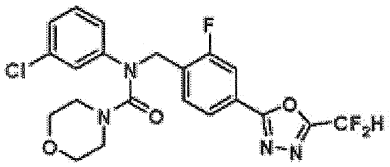
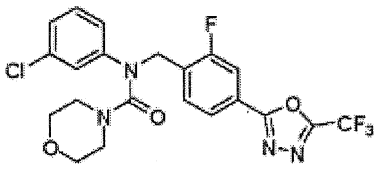
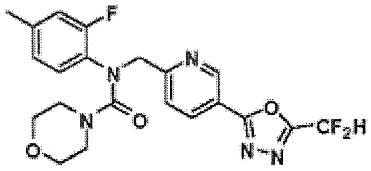
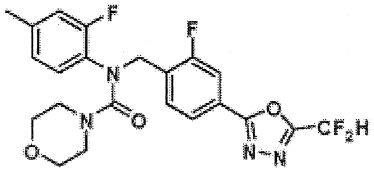
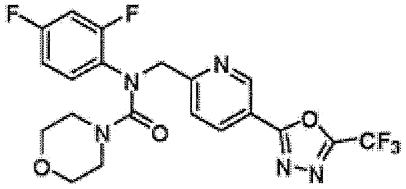
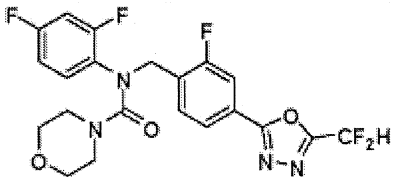
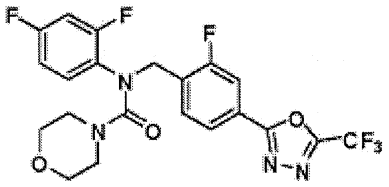
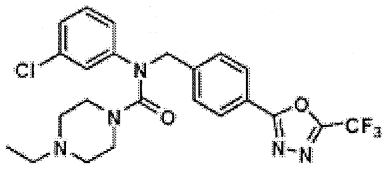
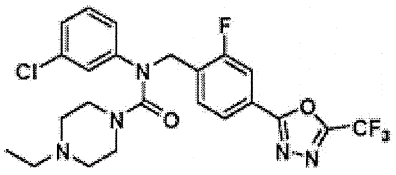
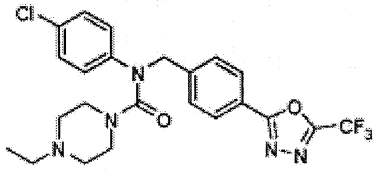
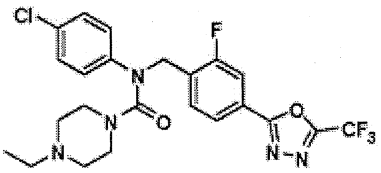
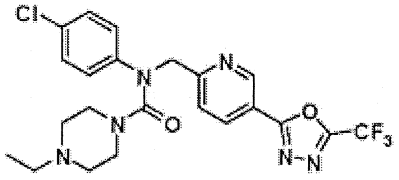
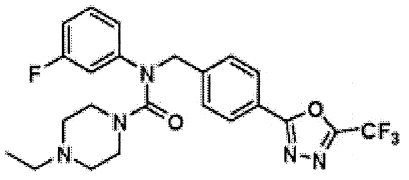
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
245	21632		246	21633	
247	21634		248	21643	
249	21644		250	21645	
251	21646		252	21650	
253	21651		254	21652	
255	21653		256	21654	

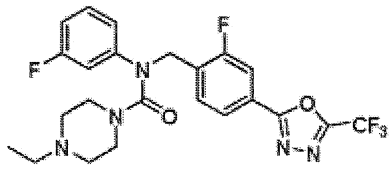
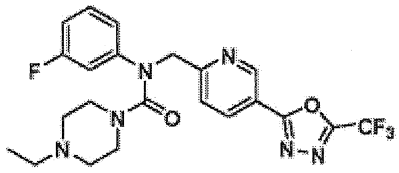
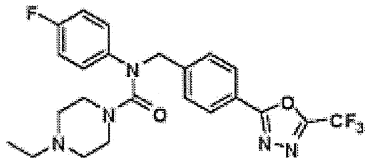
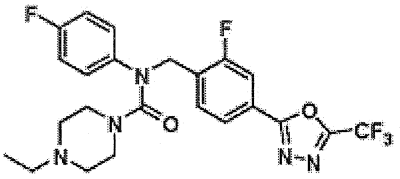
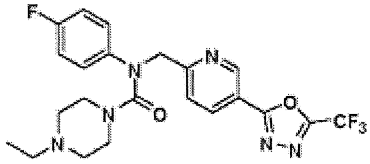
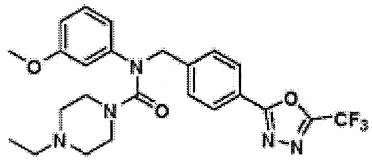
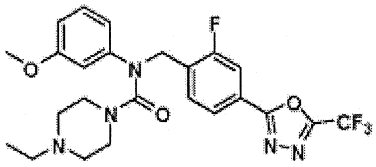
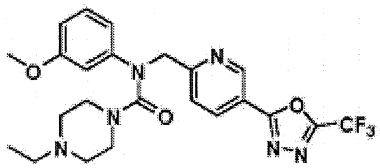
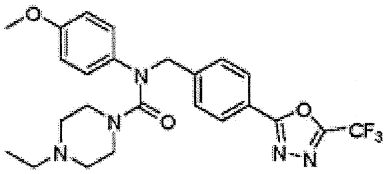
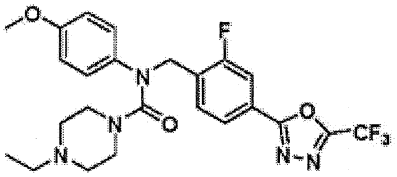
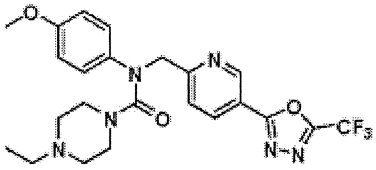
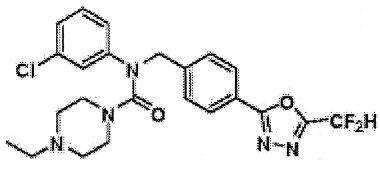
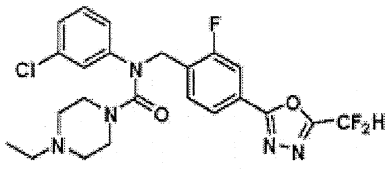
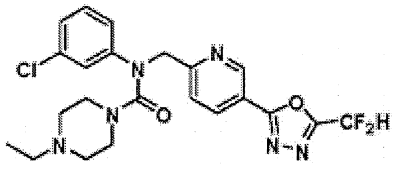
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
257	21655		258	21656	
259	21657		260	21658	
261	21659		262	21660	
263	21664		264	21665	
265	21666		266	21667	
267	21668		268	21669	
269	21679		270	21707	

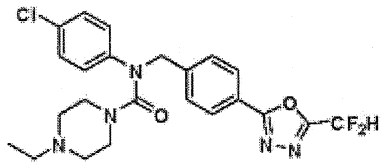
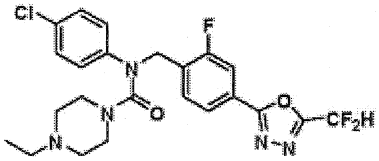
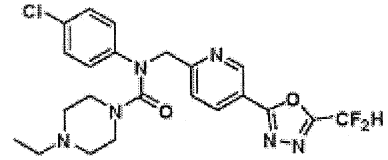
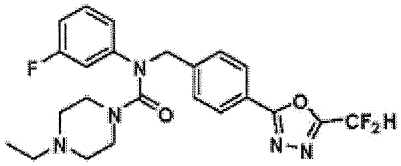
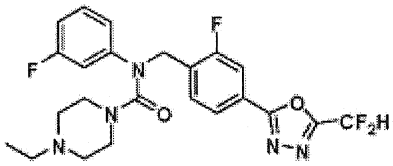
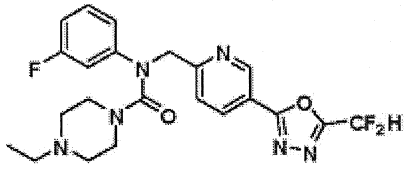
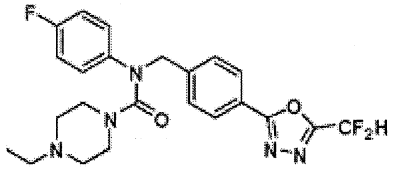
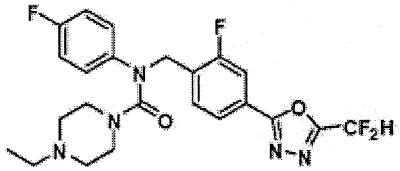
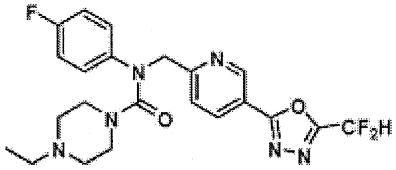
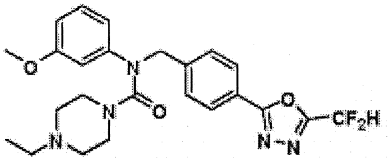
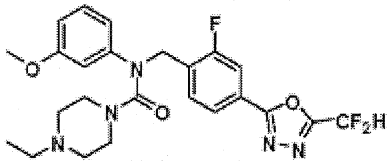
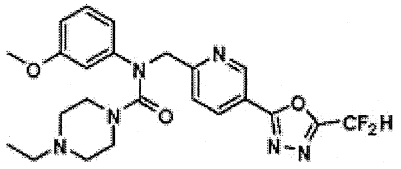
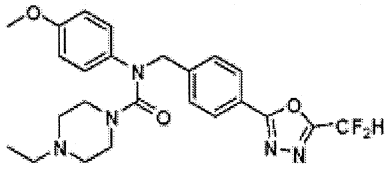
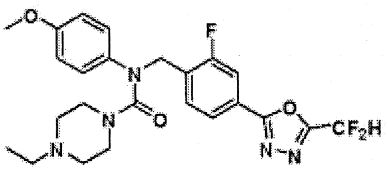
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
271	21708		272	21709	
273	21710		274	21724	
275	21735		276	21736	
277	21759		278	21760	
279	21765		280	21766	
281	21767		282	21797	

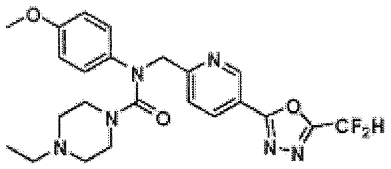
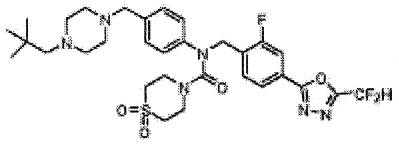
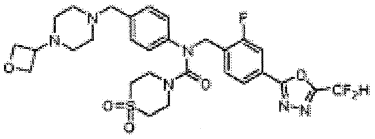
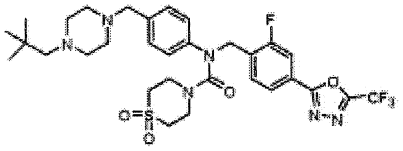
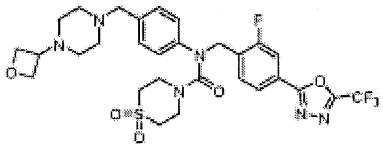
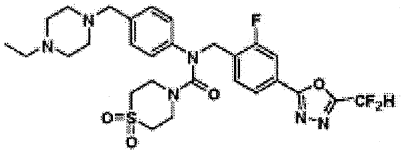
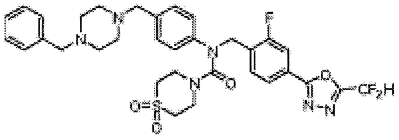
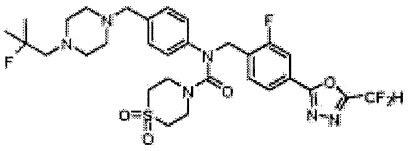
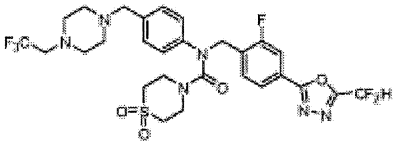
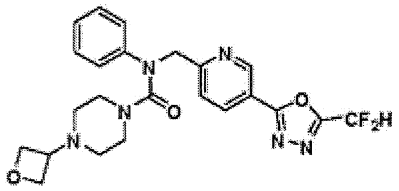
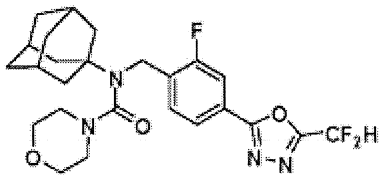
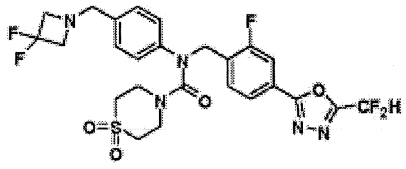
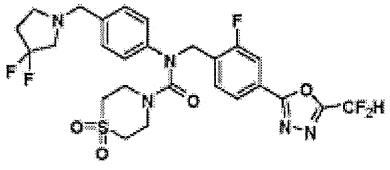
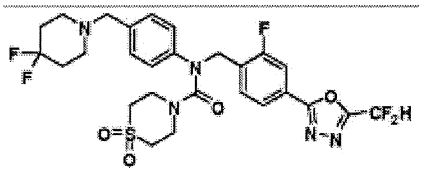
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
283	21798		284	21799	
285	21806		286	21807	
287	21808		288	21809	
289	21810		290	21811	
291	21812		292	21813	
293	21823		294	21824	
295	21829		296	21830	

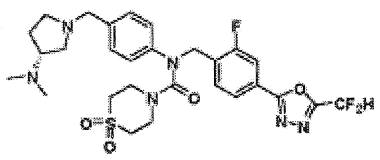
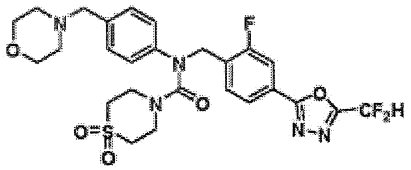
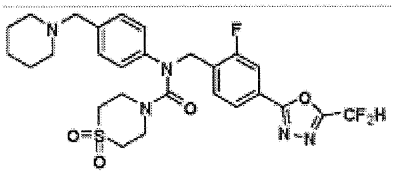
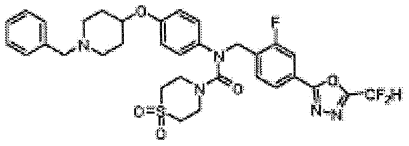
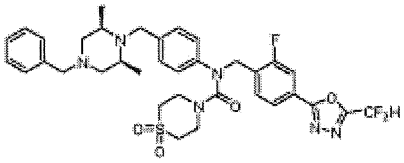
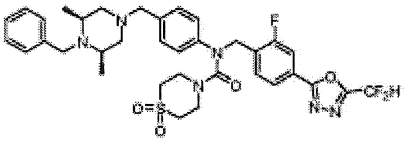
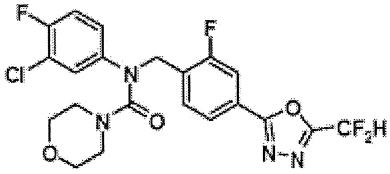
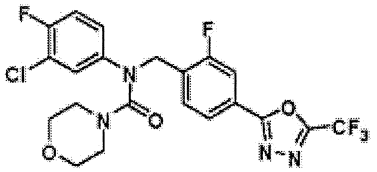
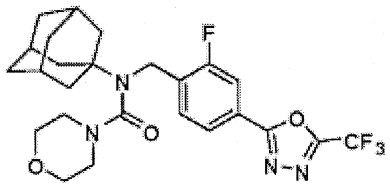
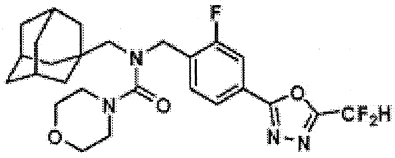
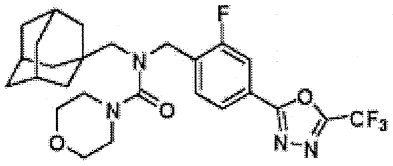
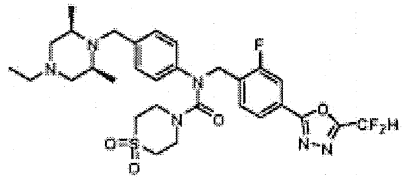
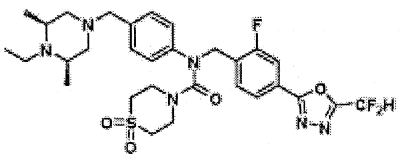
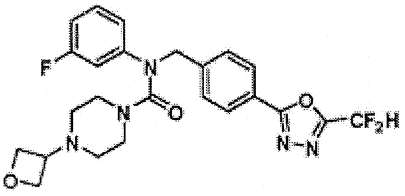
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
297	21831		298	21839	
299	21840		300	21841	
301	21842		302	21843	
303	21844		304	21845	
305	21846		306	21847	
307	21848		308	21849	
309	21850		310	21851	

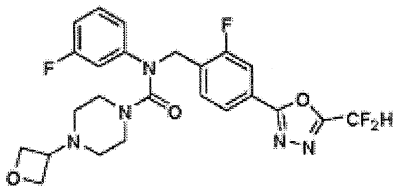
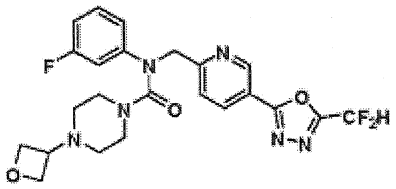
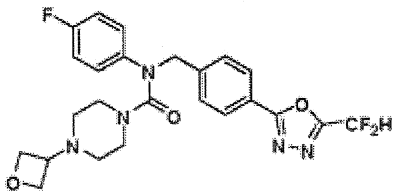
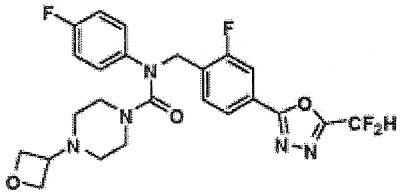
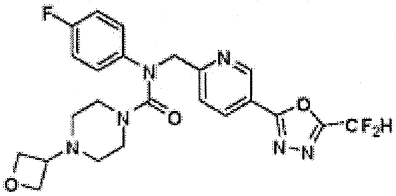
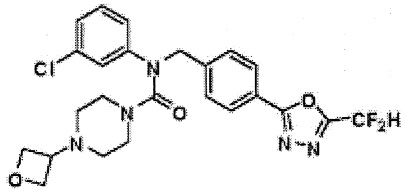
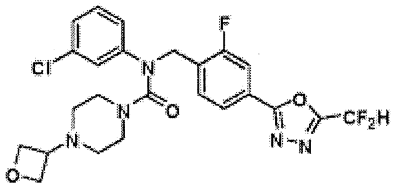
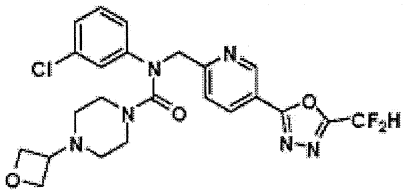
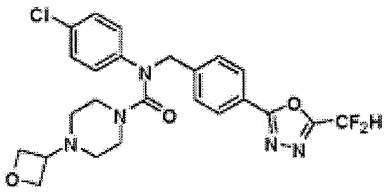
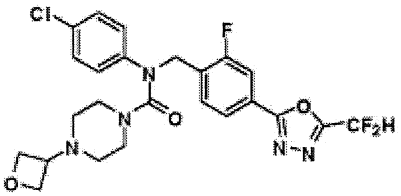
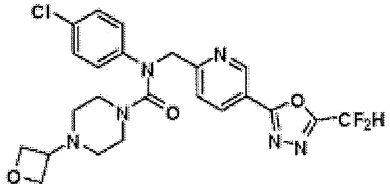
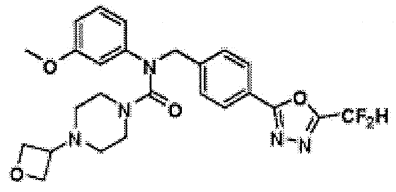
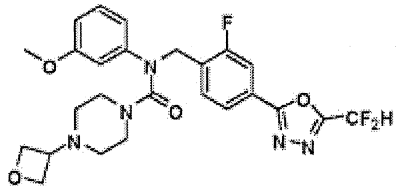
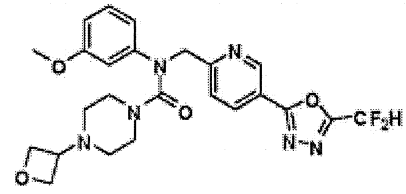
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
311	21852		312	21853	
313	21854		314	21855	
315	21856		316	21857	
317	21858		318	21859	
319	21860		320	21861	
321	21862		322	21863	
323	21864		324	21865	

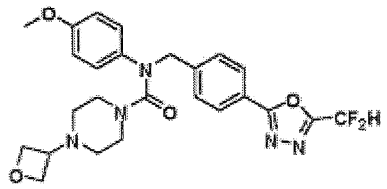
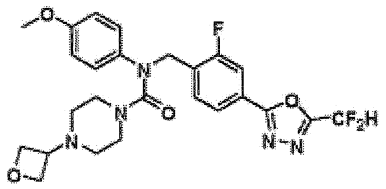
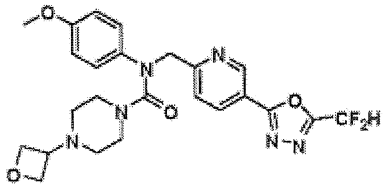
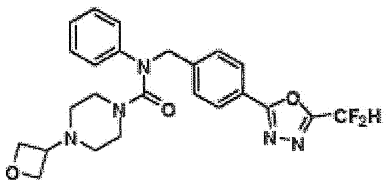
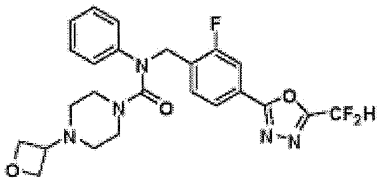
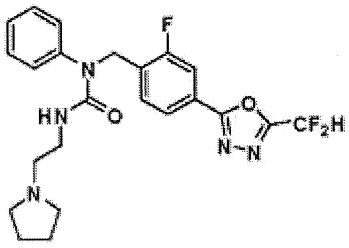
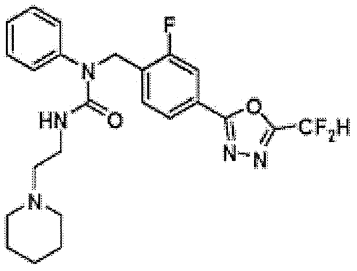
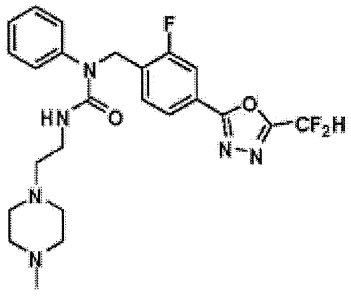
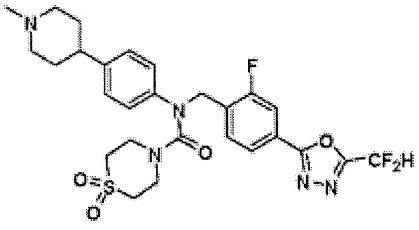
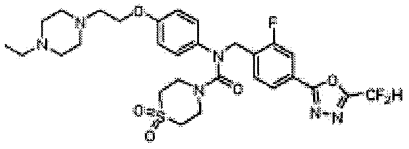
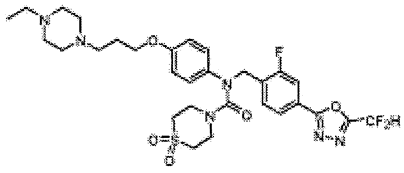
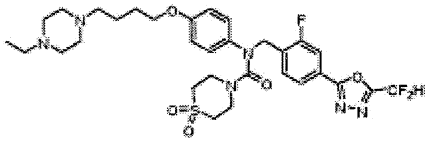
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
325	21866		326	21867	
327	21868		328	21869	
329	21870		330	21871	
331	21872		332	21873	
333	21874		334	21875	
335	21876		336	21877	
337	21878		338	21879	

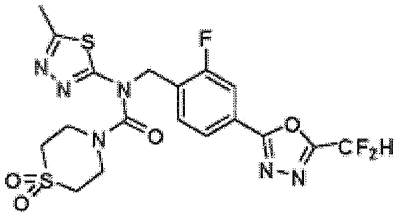
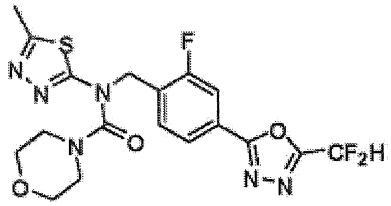
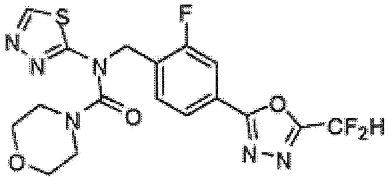
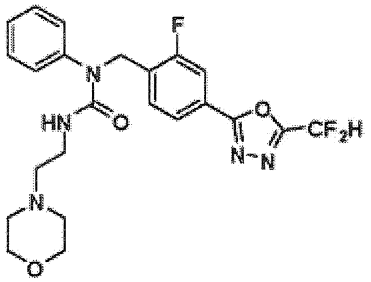
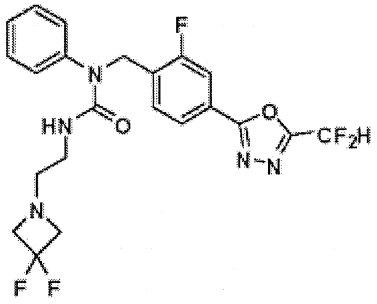
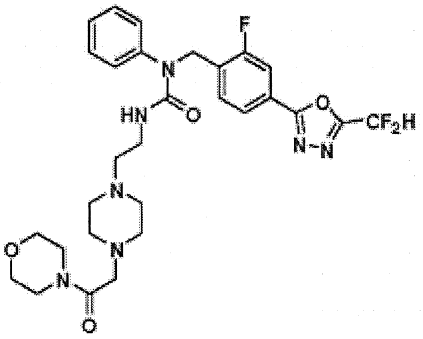
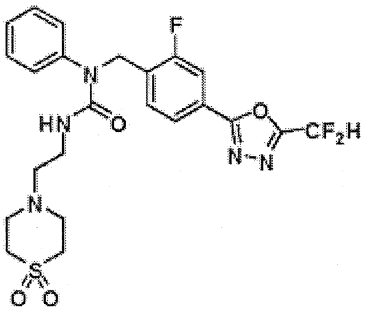
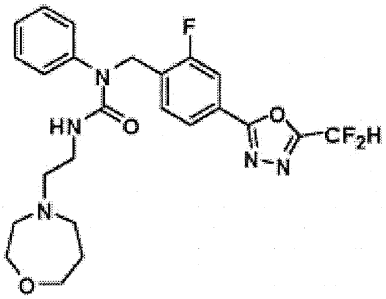
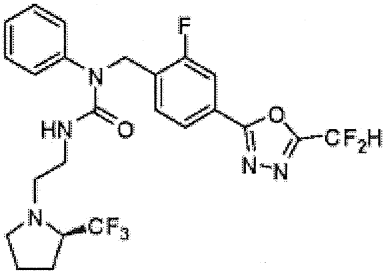
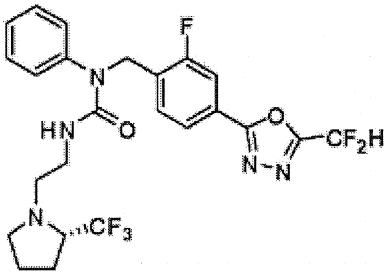
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
339	21880		340	21881	
341	21882		342	21883	
343	21884		344	21885	
345	21886		346	21887	
347	21888		348	21889	
349	21890		350	21891	
351	21892		352	21893	

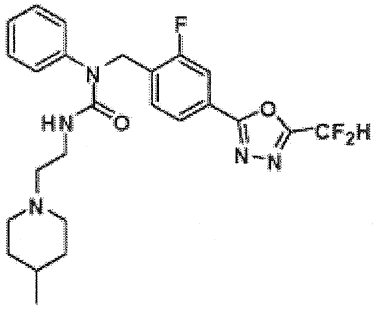
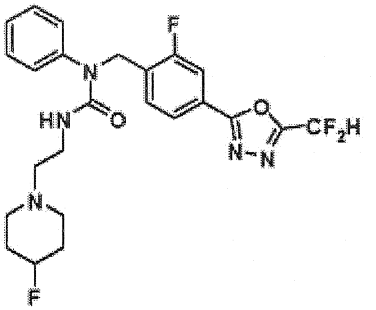
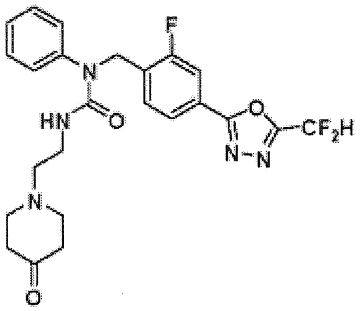
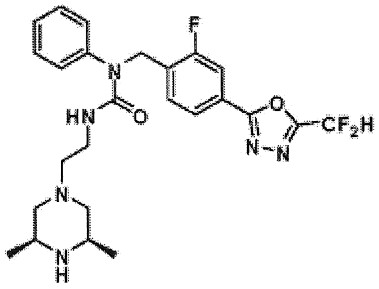
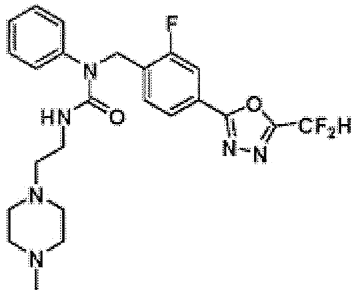
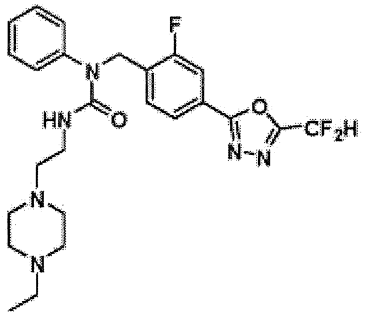
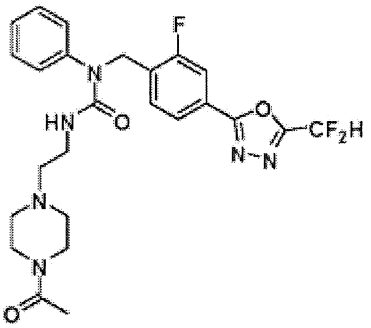
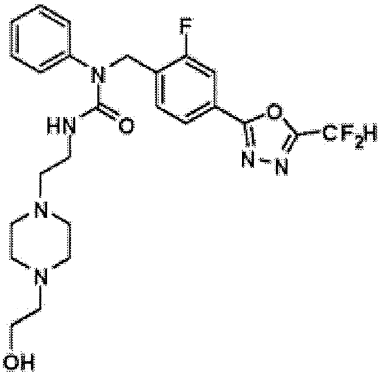
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
353	21894		354	21895	
355	21896		356	21897	
357	21898		358	21899	
359	21900		360	21901	
361	21902		362	21905	
363	21910		364	21914	
365	21915		366	21916	

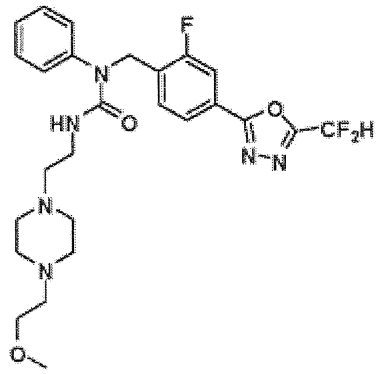
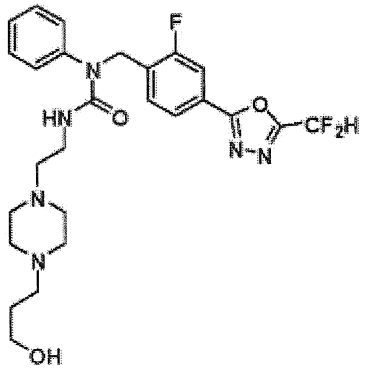
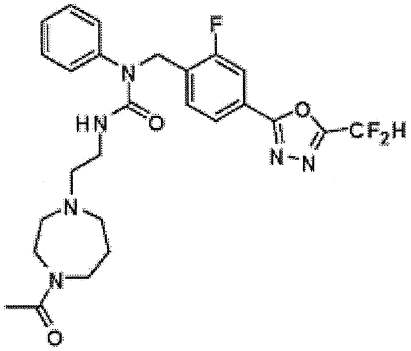
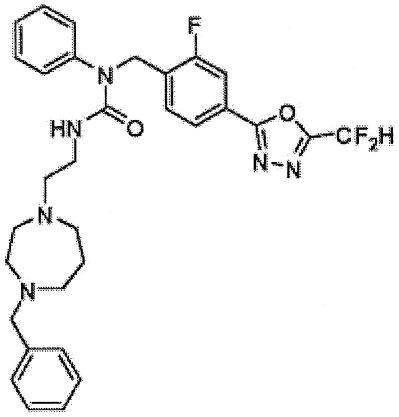
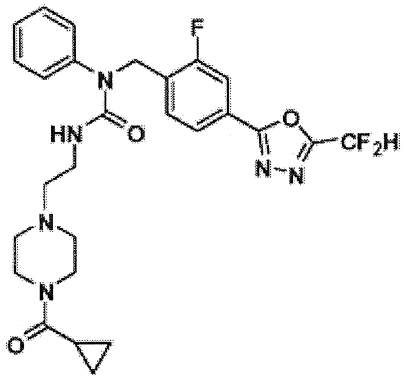
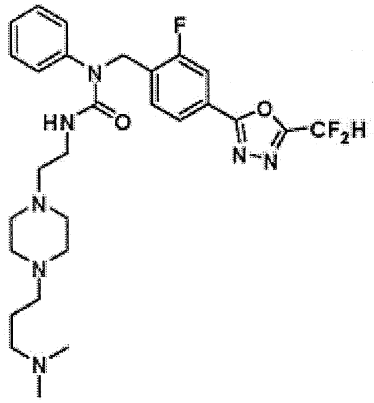
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
367	21917		368	21918	
369	21919		370	21924	
371	21925		372	21926	
373	21929		374	21930	
375	21931		376	21932	
377	21933		378	21934	
379	21935		380	21936	

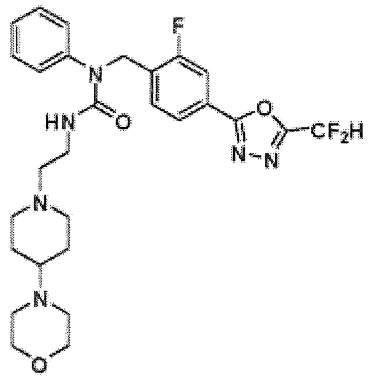
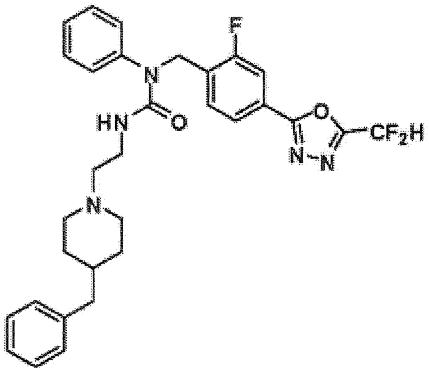
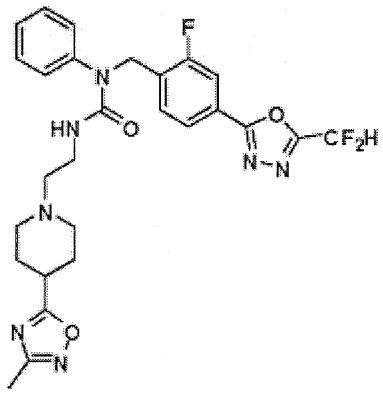
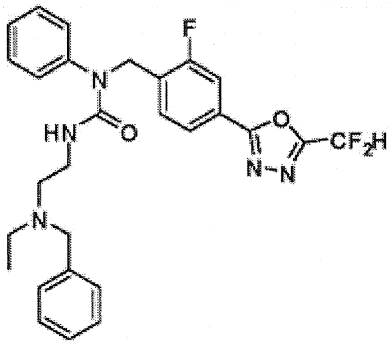
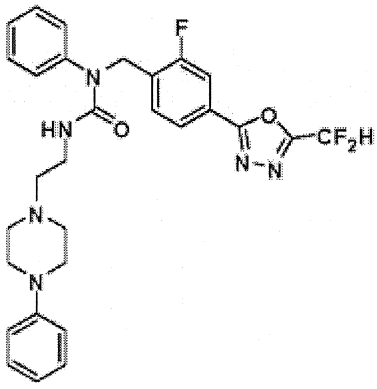
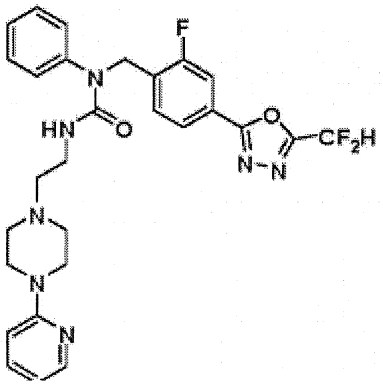
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
381	21937		382	21938	
383	21939		384	21940	
385	21941		386	21942	
387	21943		388	21944	
389	21945		390	21946	
391	21947		392	21948	
393	21949		394	21950	

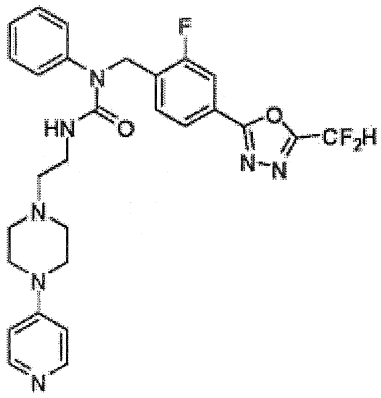
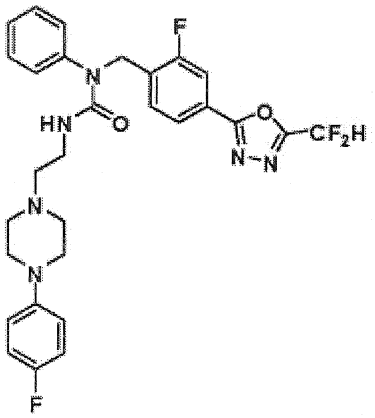
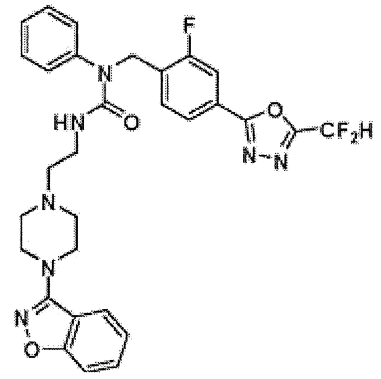
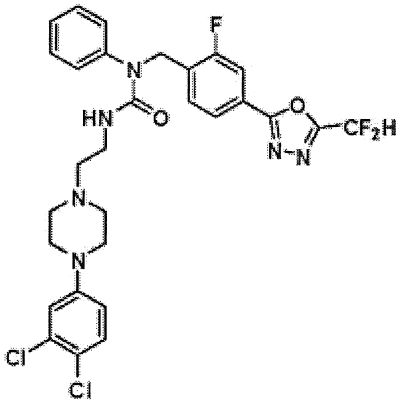
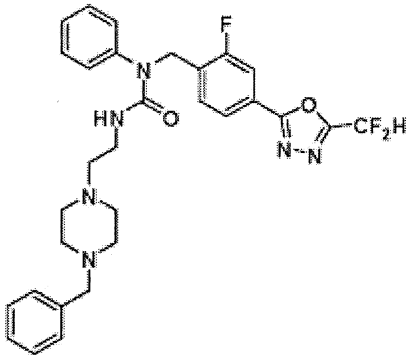
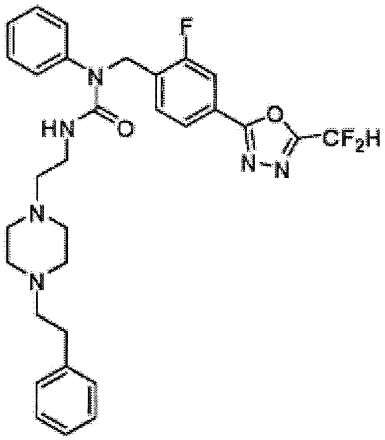
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
395	21951		396	21952	
397	21953		398	21954	
399	21955		400	21956	
401	21957		402	21958	
403	21970		404	21971	
405	21972		406	21973	

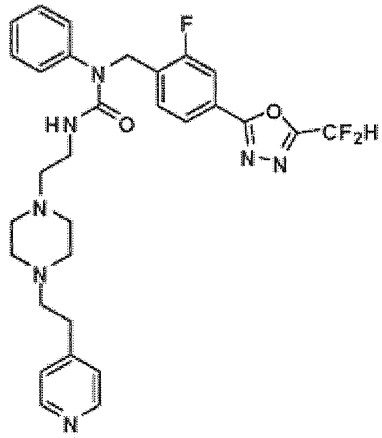
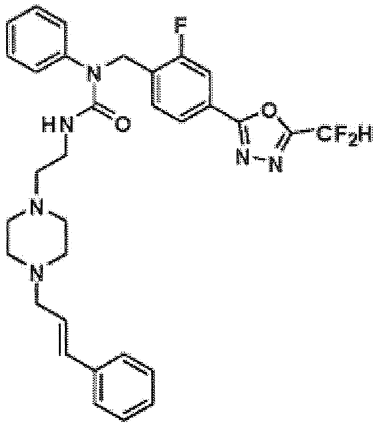
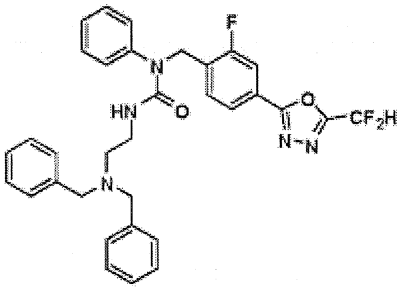
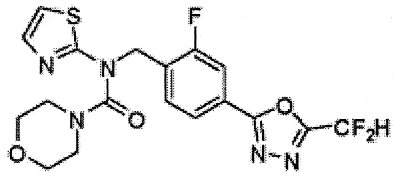
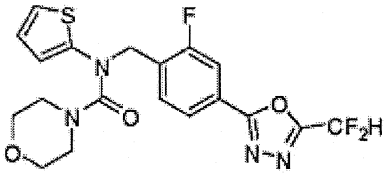
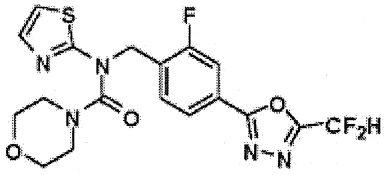
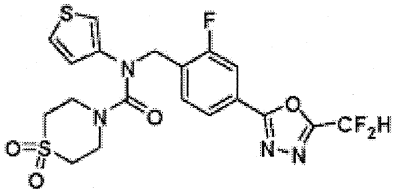
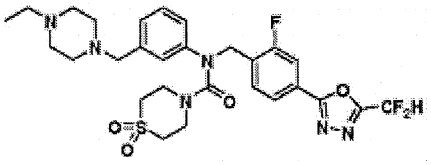
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
407	21979		408	21980	
409	21981		410	21982	
411	21983		412	21984	
413	21985		414	21986	
415	21987		416	21988	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
417	21989		418	21990	
419	21991		420	21992	
421	21993		422	21994	
423	21995		424	21996	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
425	21997		426	21998	
427	21999		428	22000	
429	22001		430	22002	

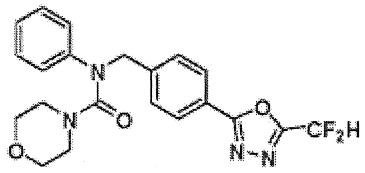
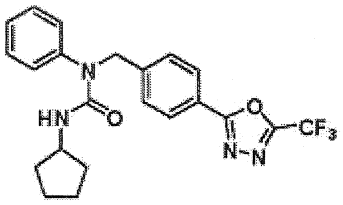
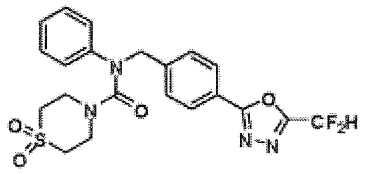
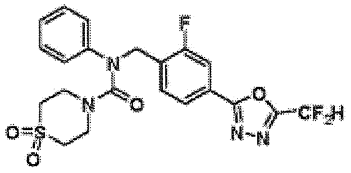
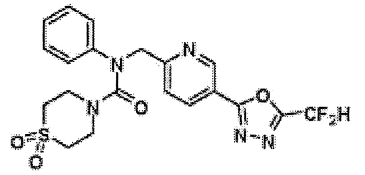
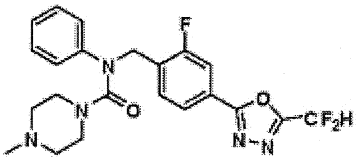
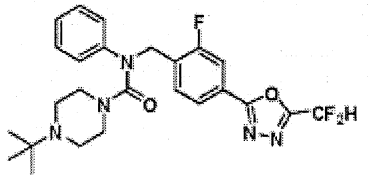
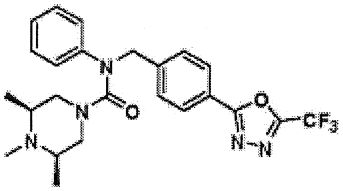
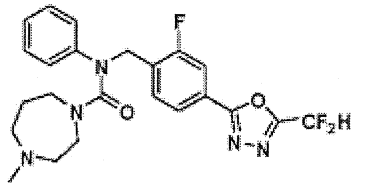
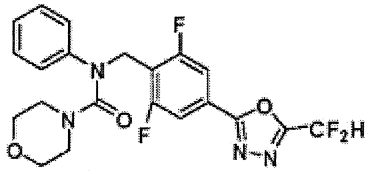
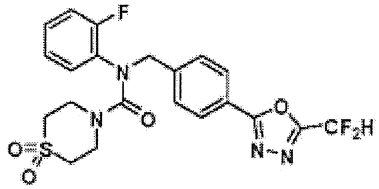
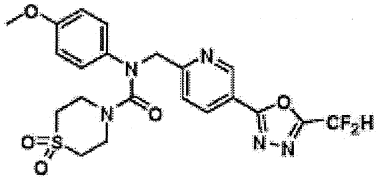
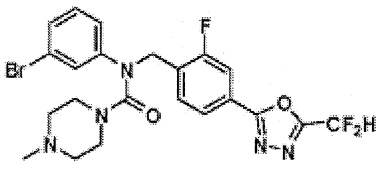
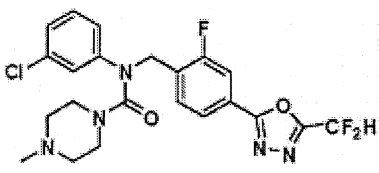
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
431	22003		432	22004	
433	22005		434	22006	
435	22007		436	22008	

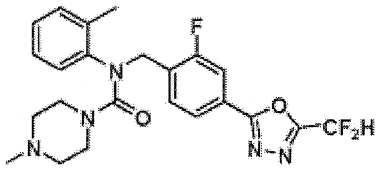
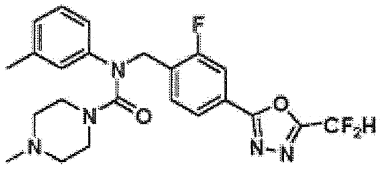
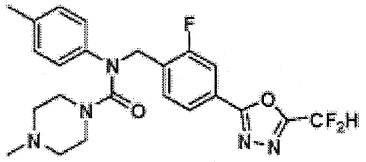
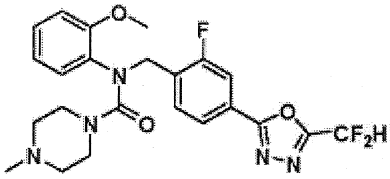
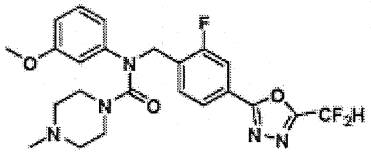
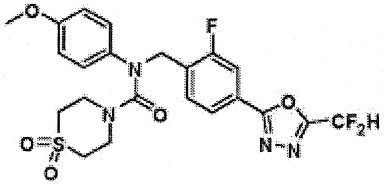
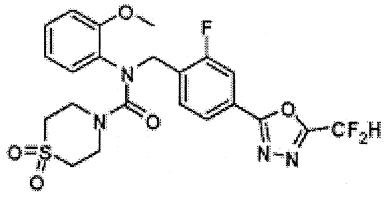
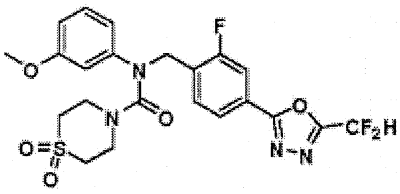
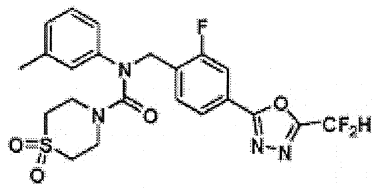
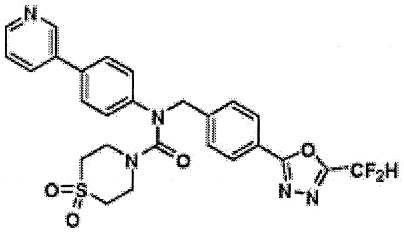
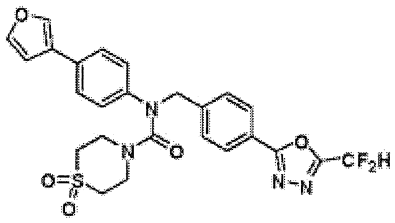
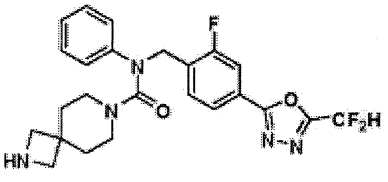
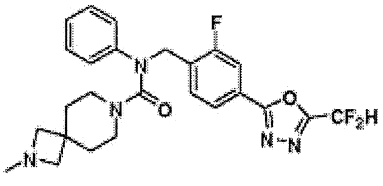
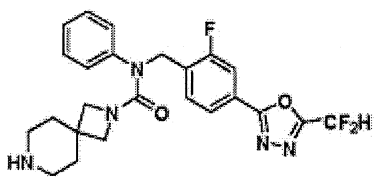
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
437	22009		438	22010	
439	22011		440	22012	
441	22013		442	22014	

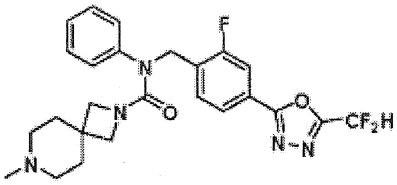
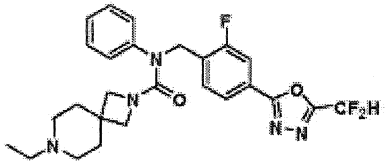
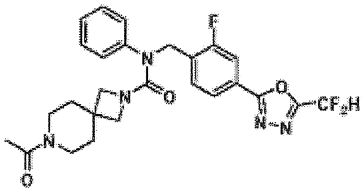
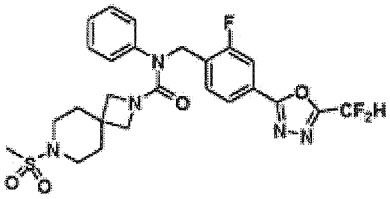
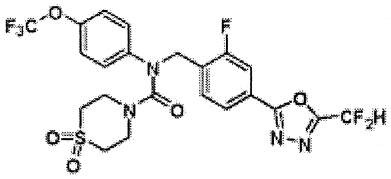
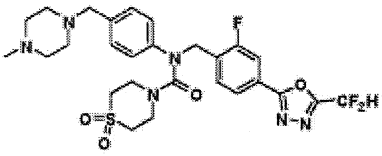
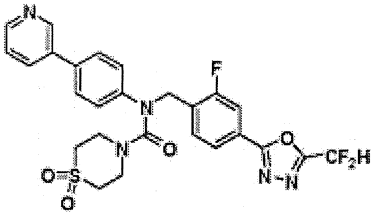
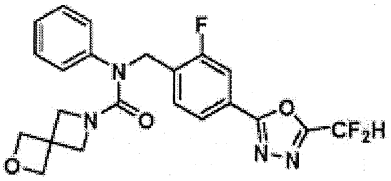
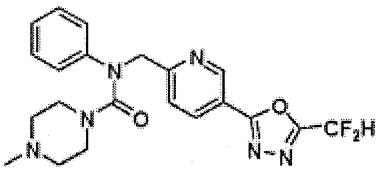
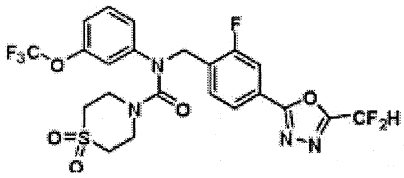
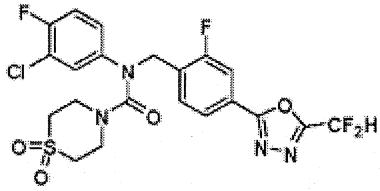
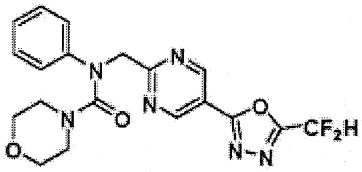
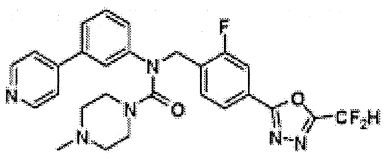
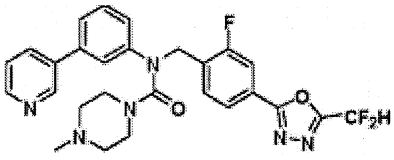
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
443	22015		444	22016	
445	22017		446	22018	
447	22019		448	22020	
449	22021		450	22024	

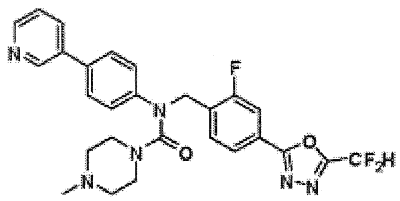
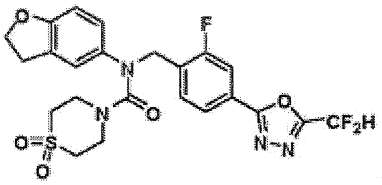
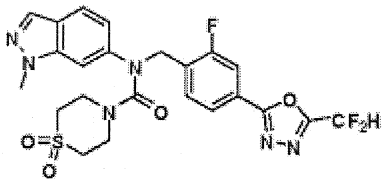
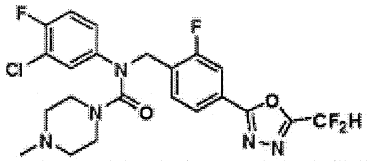
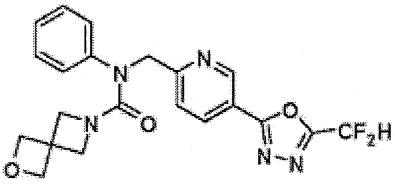
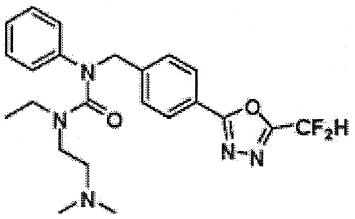
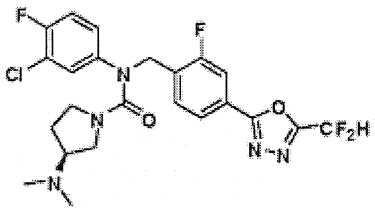
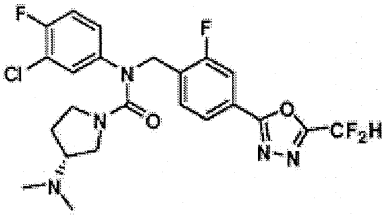
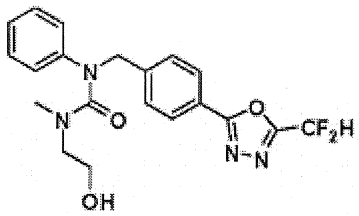
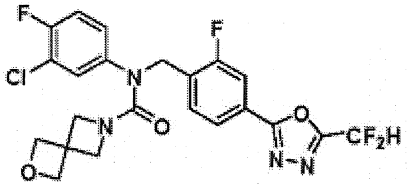
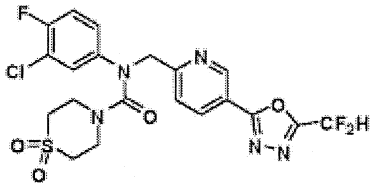
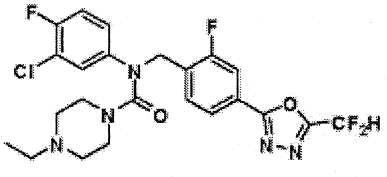
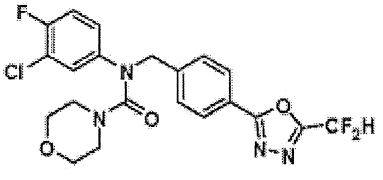
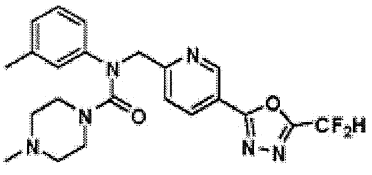
.

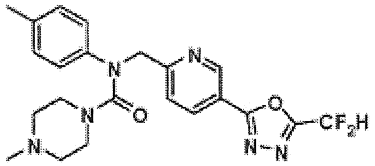
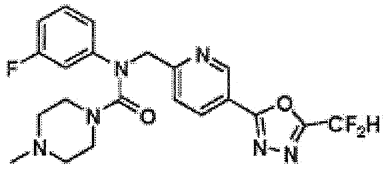
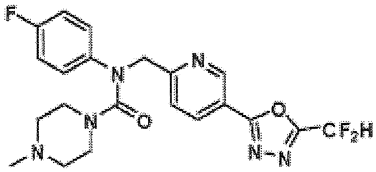
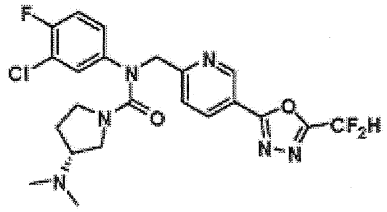
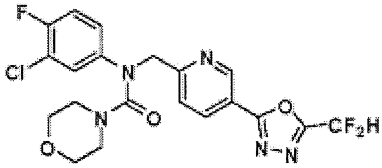
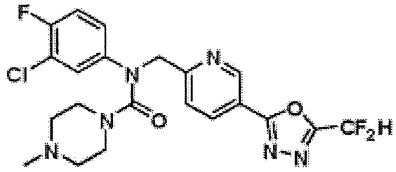
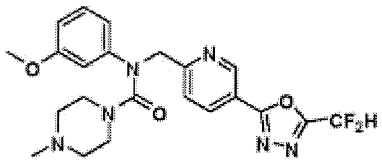
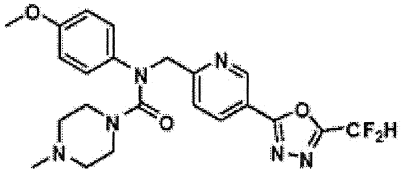
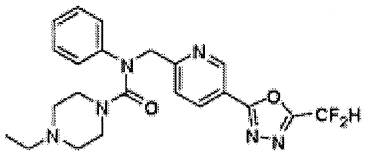
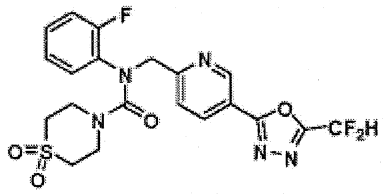
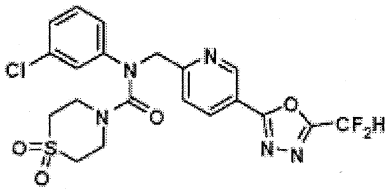
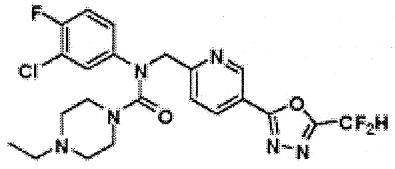
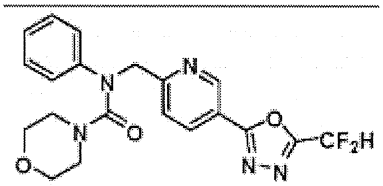
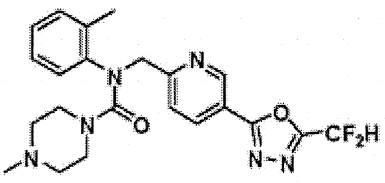
6. Hợp chất 1,3,4-oxadiazol có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

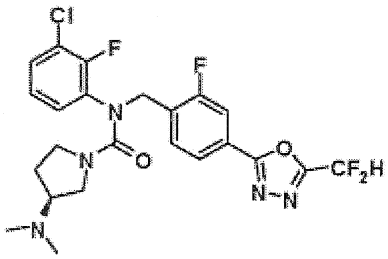
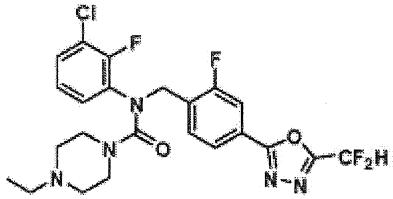
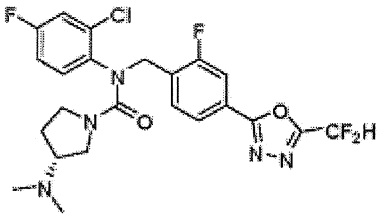
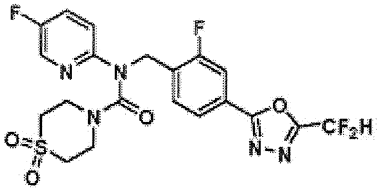
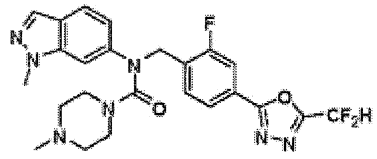
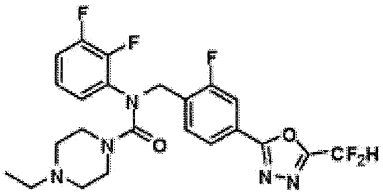
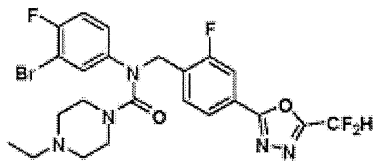
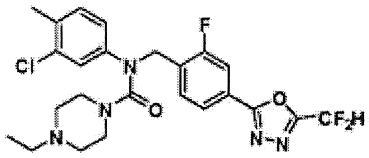
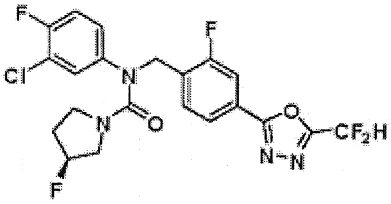
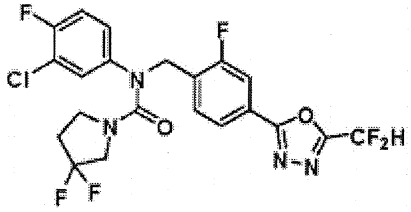
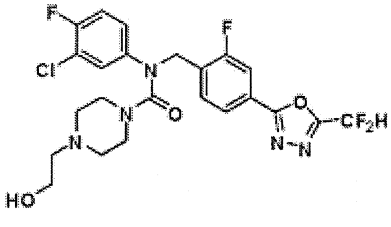
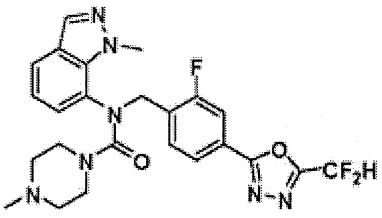
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
5	21325		10	21337	
30	21360		40	21370	
43	21373		48	21378	
53	21383		56	21386	
93	21423		101	21432	
117	21448		124	21455	
134	21465		136	21467	

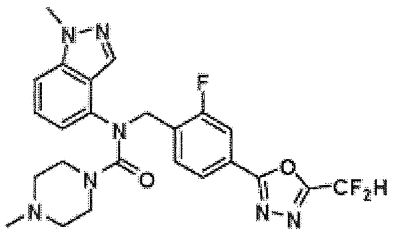
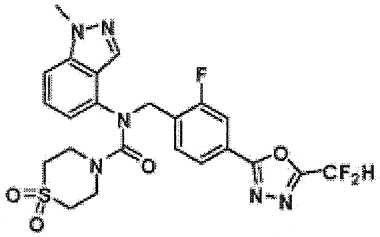
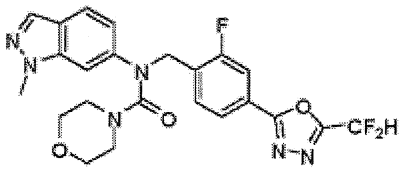
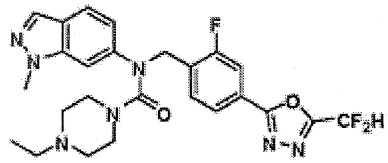
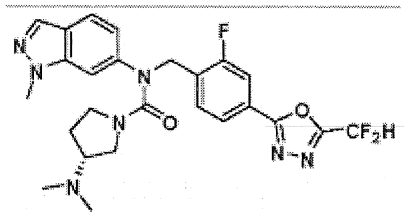
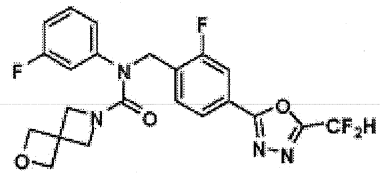
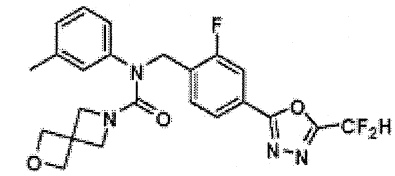
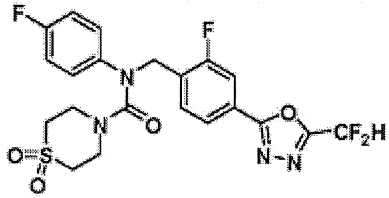
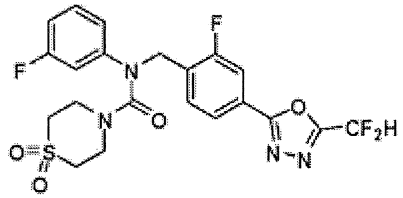
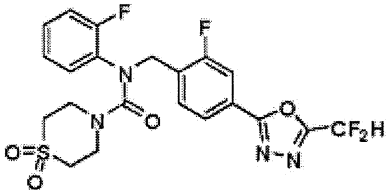
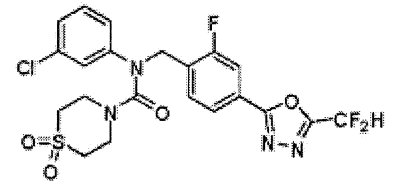
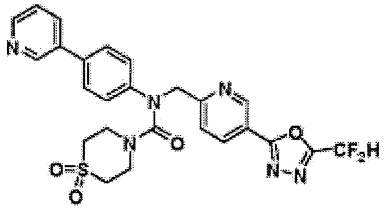
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
138	21469		139	21470	
140	21471		141	21472	
142	21473		147	21478	
149	21480		151	21482	
153	21484		159	21490	
161	21492		164	21495	
165	21496		166	21497	

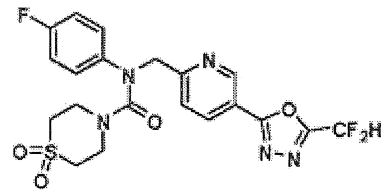
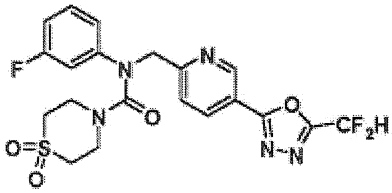
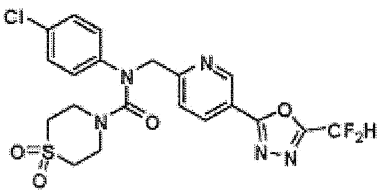
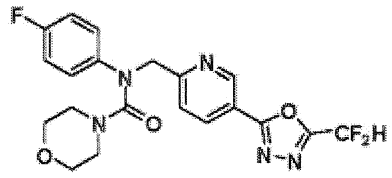
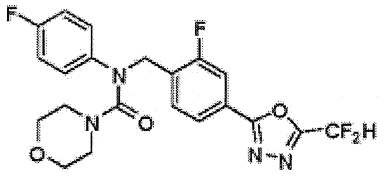
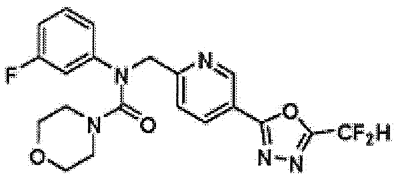
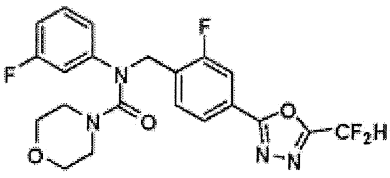
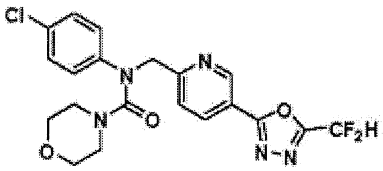
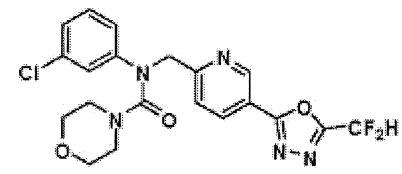
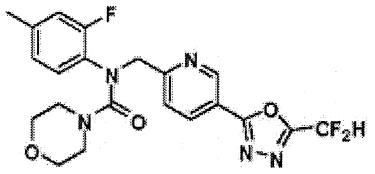
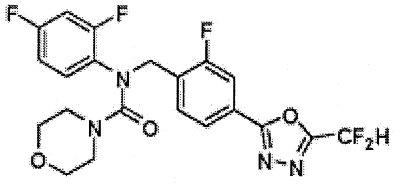
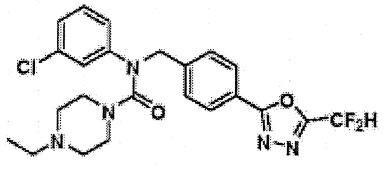
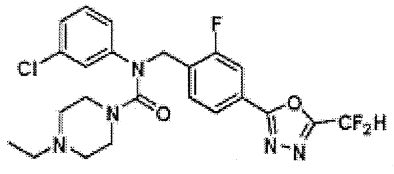
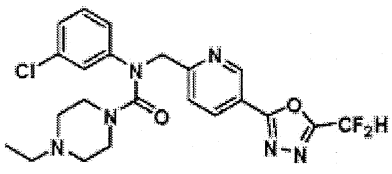
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
167	21498		168	21499	
169	21500		170	21501	
175	21514		177	21516	
179	21518		183	21522	
184	21527		186	21529	
188	21531		189	21532	
192	21535		193	21536	

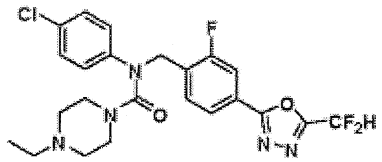
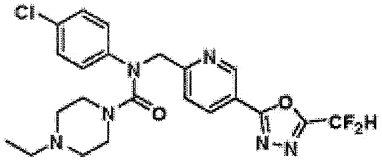
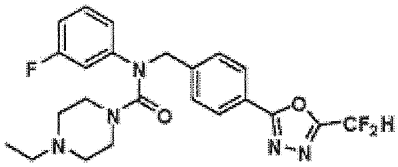
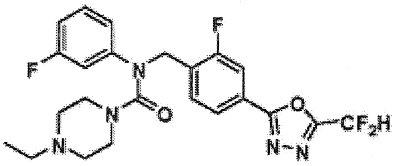
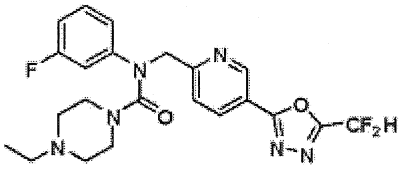
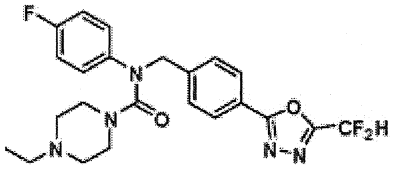
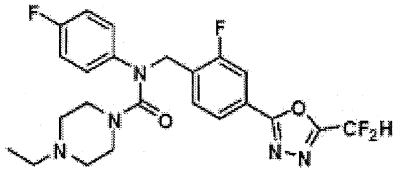
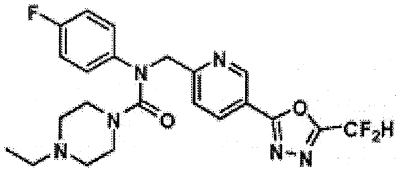
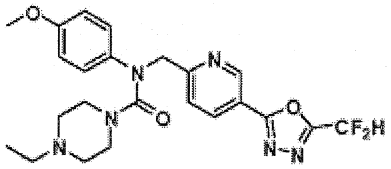
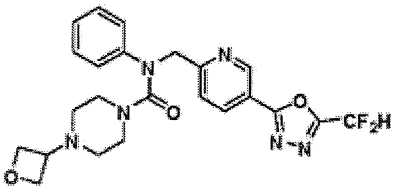
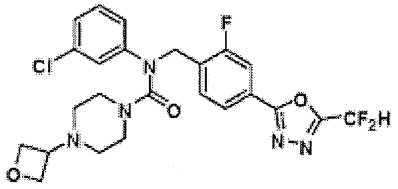
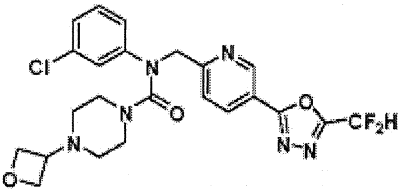
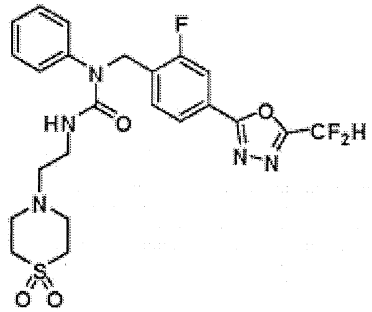
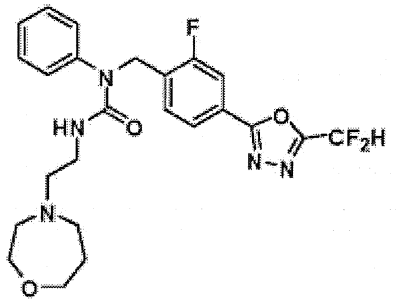
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
195	21540		199	21544	
201	21546		209	21565	
210	21566		216	21578	
217	21583		218	21584	
219	21585		220	21586	
221	21587		222	21591	
224	21593		226	21597	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
227	21598		228	21599	
229	21600		231	21602	
232	21619		233	21620	
235	21622		236	21623	
237	21624		238	21625	
239	21626		242	21629	
243	21630		245	21632	

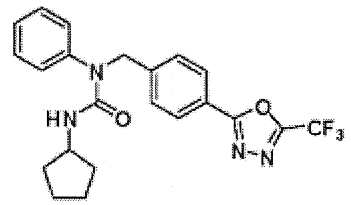
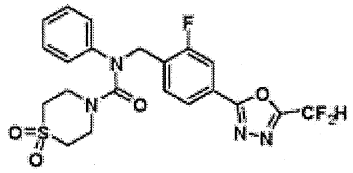
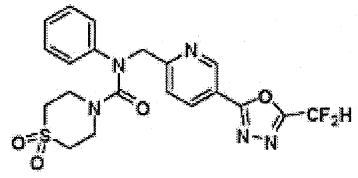
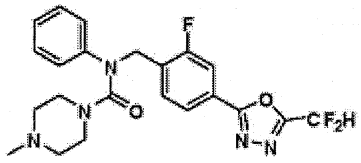
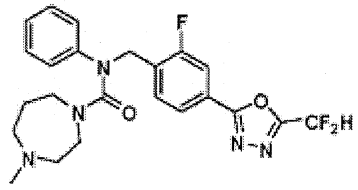
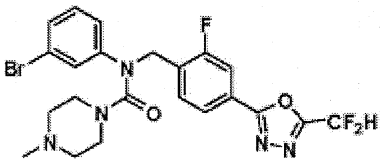
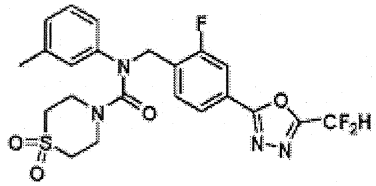
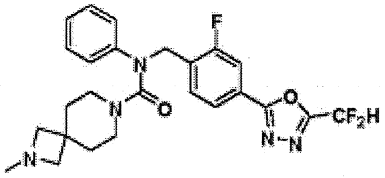
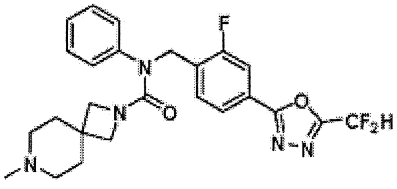
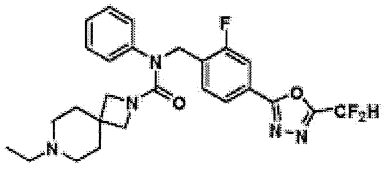
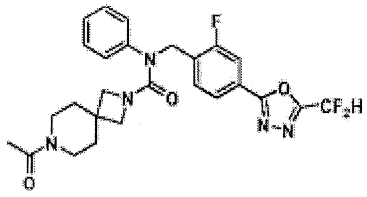
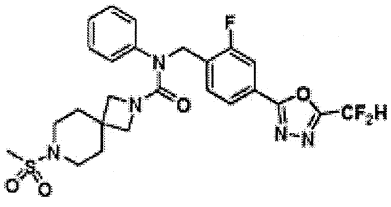
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
248	21643		251	21646	
254	21652		255	21653	
256	21654		257	21655	
258	21656		259	21657	
264	21665		266	21667	
269	21679		270	21707	

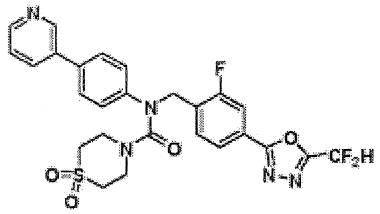
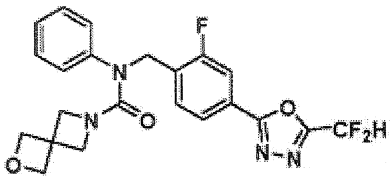
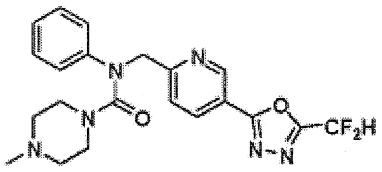
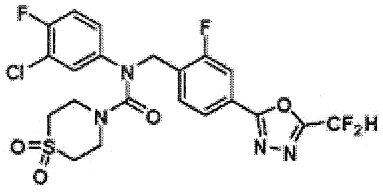
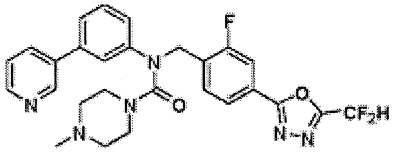
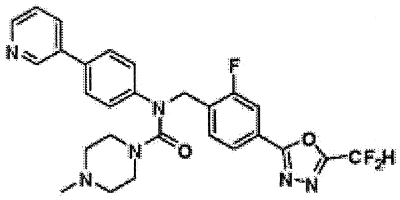
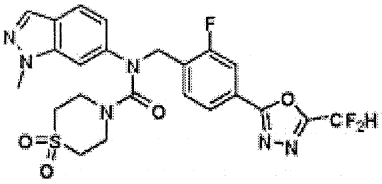
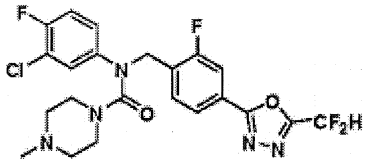
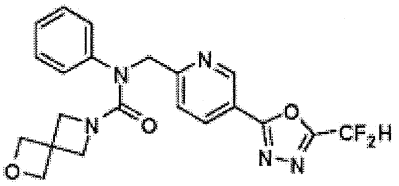
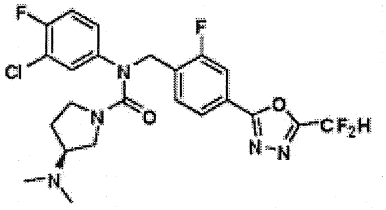
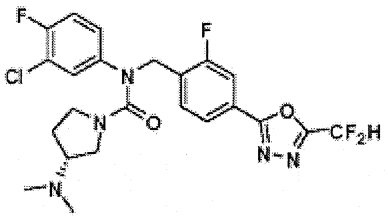
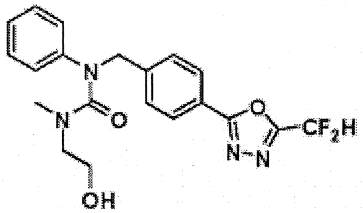
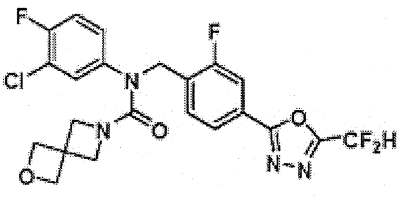
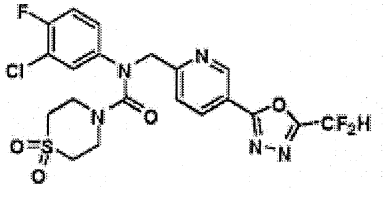
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
272	21709		273	21710	
274	21724		275	21735	
276	21736		277	21759	
278	21760		285	21806	
286	21807		287	21808	
289	21810		294	21824	

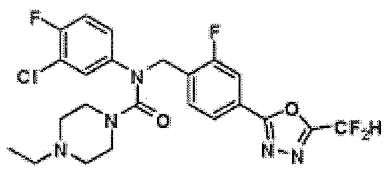
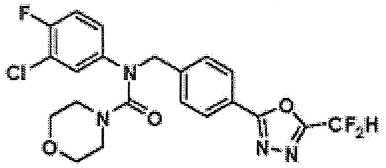
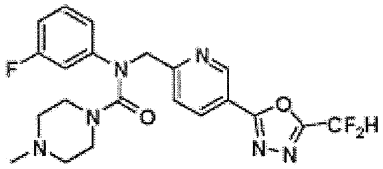
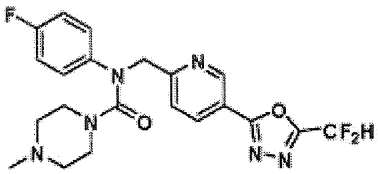
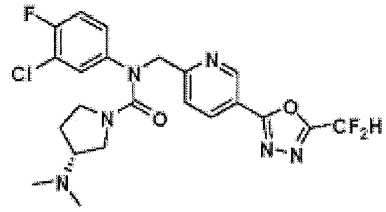
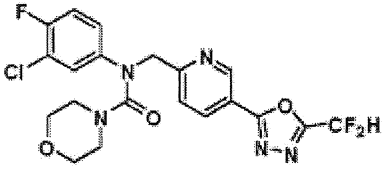
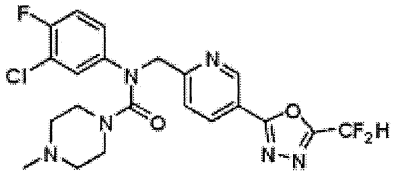
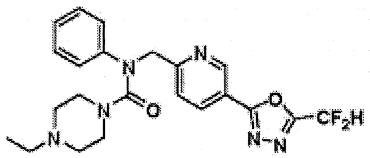
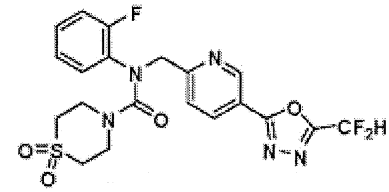
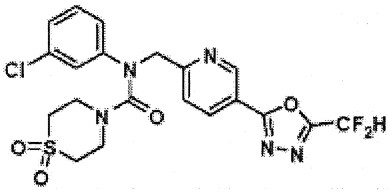
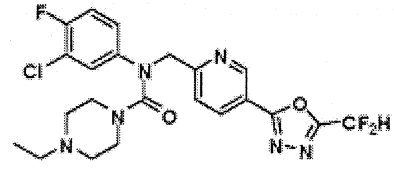
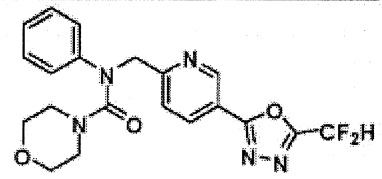
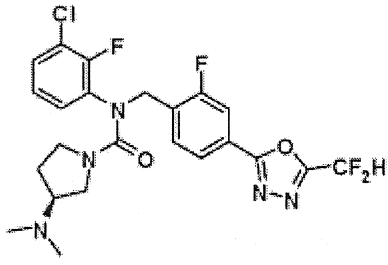
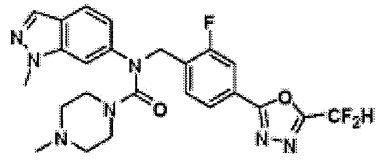
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
295	21829		296	21830	
297	21831		298	21839	
300	21841		302	21843	
304	21845		306	21847	
310	21851		314	21855	
317	21858		336	21877	
337	21878		338	21879	

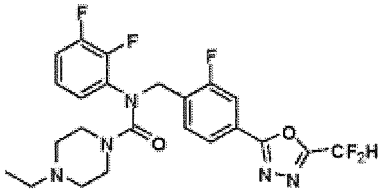
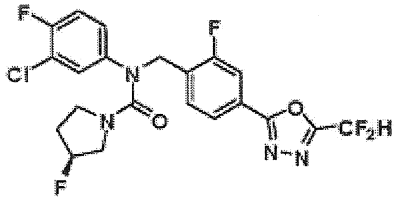
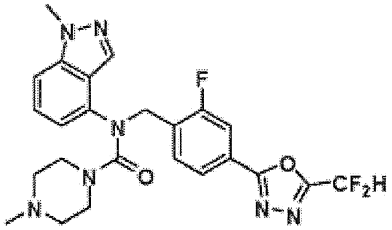
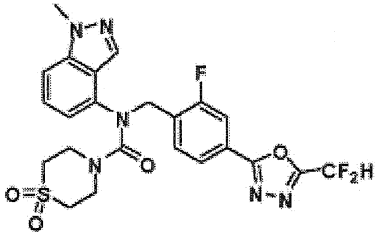
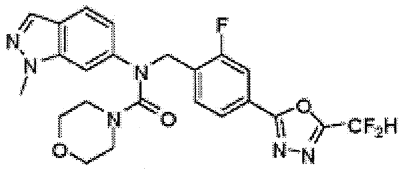
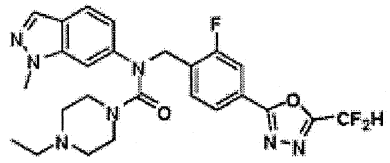
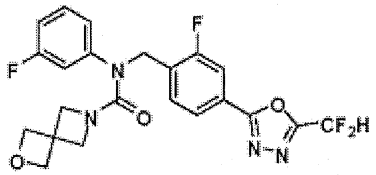
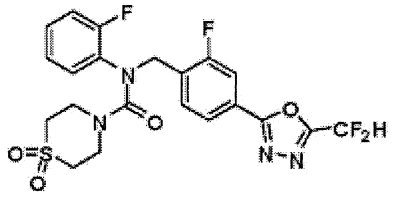
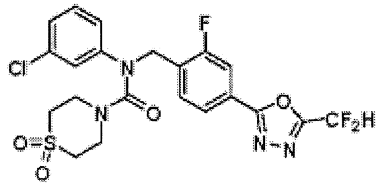
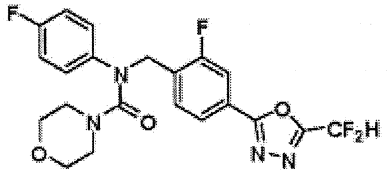
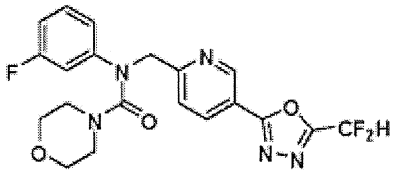
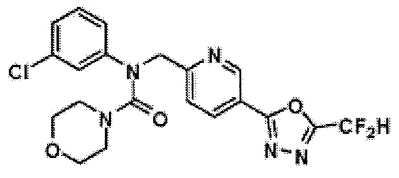
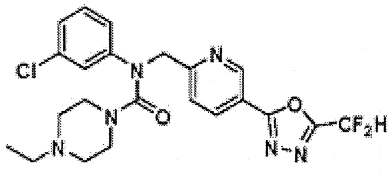
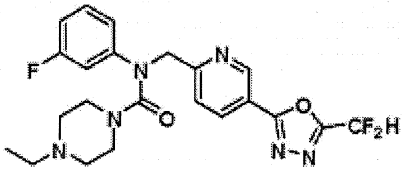
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
340	21881		341	21882	
342	21883		343	21884	
344	21885		345	21886	
346	21887		347	21888	
353	21894		362	21905	
387	21943		388	21944	
413	21985		414	21986	

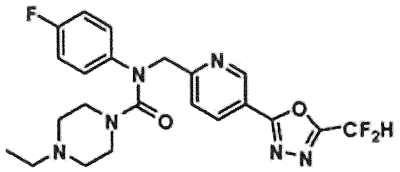
7. Hợp chất 1,3,4-oxadiazol có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 6, trong đó hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
10	21337		40	21370	
43	21373		48	21378	
93	21423		134	21465	
153	21484		165	21496	
167	21498		168	21499	
169	21500		170	21501	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
179	21518		183	21522	
184	21527		188	21531	
193	21536		195	21540	
201	21546		209	21565	
210	21566		217	21583	
218	21584		219	21585	
220	21586		221	21587	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
222	21591		224	21593	
228	21599		229	21600	
231	21602		232	21619	
233	21620		237	21624	
238	21625		239	21626	
242	21629		243	21630	
248	21643		256	21654	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
257	21655		264	21665	
272	21709		273	21710	
274	21724		275	21735	
277	21759		287	21808	
289	21810		300	21841	
302	21843		310	21851	
338	21879		344	21885	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
347	21888				

.

8. Dược phẩm chứa thành phần hoạt tính là hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1 hoặc 7.

9. Dược phẩm chứa thành phần hoạt tính là hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và chất mang dược dụng.