



(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)



1-0032443

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

(13) B

(21) 1-2018-00630

(22) 27/07/2016

(86) PCT/KR2016/008216 27/07/2016

(87) WO/2017/018804 02/02/2017

(30) 10-2015-0106007 27/07/2015 KR

(45) 25/07/2022 412

(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); KO, Moo Sung (KR); HAN, Younghue (KR); KIM, Yuntae (KR).

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

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 1,3,4-oxadiazol amit có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế HDAC6 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 hóa; các bệnh về da và mô dưới da; bệnh của hệ cơ xương và mô liên kết; hoặc dị tật bẩm sinh, sự biến dạng và các bất thường về nhiễm sắc thể.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 1,3,4-oxadiazol amit có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dùng của chúng và dược phẩm chứa 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) để kết đặc ADN. Ngoài ra, sự cân bằng của quá trình axetyl hóa và deacetyl hóa histon có vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen.

Histon deacetylaza (HDAC) là enzym loại bỏ nhóm axetyl khỏi đuôi lysin trên protein histon của nhiễm sắc thể, và có liên quan đến 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).

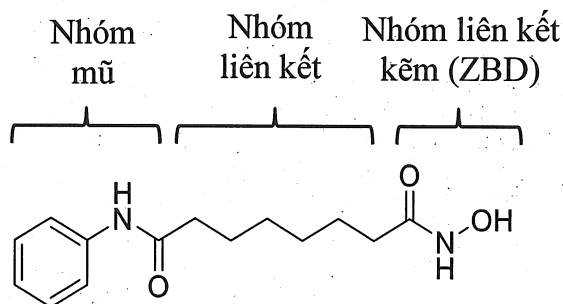
Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da và panobistat (LBH-589) được chấp thuận để điều trị đa u tủy xương. 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 deacetyl của một số cơ chất phi histon (HSP90, cortactin, v.v...), bao gồm tubulin, (theo Yao và cộng sự, *Mol. Cell* 2005, 18, 601-607). HDAC6 có hai miền (domain) xúc tác, và miền hình ngón tay kềm của đầu cuối C có thể liên kết với protein gắn ubiquitin. Lưu ý rằng, HDAC6 có một số protein phi histon là cơ chất, và do đó đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh khác nhau, bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh (theo Santo và cộng sự, *Blood* 2012 119: 2579-258; Vishwakarma và cộng sự, *International Immunopharmacology* 2013, 16, 72-78; Hu và cộng sự, *J. Neurol. Sci.* 2011, 304, 1-8).

Đặc điểm cấu trúc chung của các chất ức chế HDAC khác nhau là cấu trúc bao gồm nhóm mũ, nhóm liên kết, và nhóm liên kết kềm (ZBG), như được minh họa trên cấu trúc Vorinostat sau đây. Nhiều nhà nghiên cứu đã tiến hành các nghiên

cứu về hoạt tính ức chế enzym và tính chọn lọc bằng cách cải biến cấu trúc nhóm mũ và nhóm liên kết. Trong các nhóm này, nhóm liên kết 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 tính ức chế sai mục tiêu. Ngoài ra, dẫn xuất benzamit có hạn chế là chúng có thể tạo ra các chất chuyển hóa độc hại trong cơ thể (*in vivo*), bởi vì chúng chứa anilin (Woster và cộng sự, Med. Chem. Commun 2015, ấn bản trực tuyến).

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

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

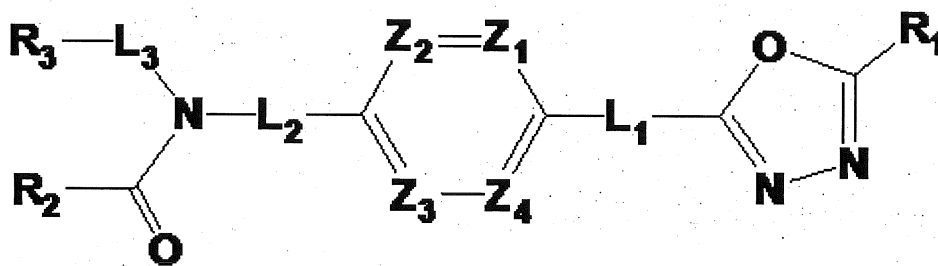
Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hợp chất 1,2,3-oxadiazol amit dùng để phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh mắt và phần 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 amit có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6, và đã phát hiện ra rằng các hợp chất này có thể được sử dụng để ức chế hoặc điều trị bệnh có liên quan đến HDAC6, qua đó hoàn thành sáng chế.

Hợp chất 1,3,4-oxadiazol amit

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

[Công thức I]

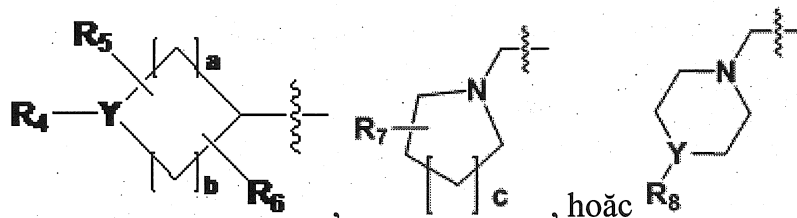


trong đó, L_1 , L_2 và L_3 độc lập với nhau là $-(C_0-C_2 \text{ alkyl})-$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó ba hoặc nhiều hơn trong số Z_1 đến Z_4 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,
 $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl, -heteroaryl,



, trong đó ít nhất một H của $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$,

Y là $-N-$, $-O-$ hoặc $-S(=O)_2-$,

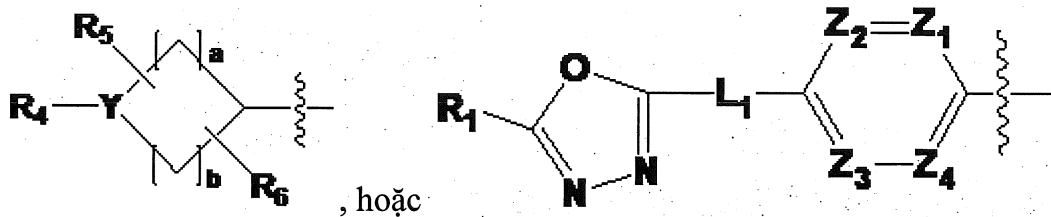
khi Y là $-N-$, thì R_4 và R_8 độc lập với nhau là $-H$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-CF_3$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, benzyl hoặc nhóm bảo vệ amin, trong đó $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S trong vòng,

và khi Y là $-O-$ hoặc $-S(=O)_2-$, thì R_4 và R_8 là không có mặt,

R_5 đến R_7 độc lập với nhau là $-H$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-OH$, $-CH_2OH$ hoặc $-C(=O)-NH_2$, và

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

R_3 là $-H$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,
 $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl, -heteroaryl,



, hoặc , trong đó ít nhất một H của $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$, và

$R_4, R_5, R_6, Y, a, b, R_1, L_1, Z_1, Z_2, Z_3$ và Z_4 được định nghĩa như ở trên;
và

X là F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

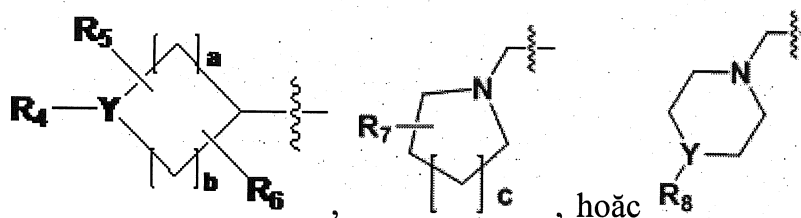
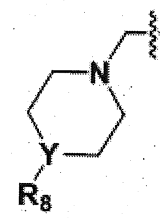
L_1 và L_3 độc lập với nhau là $-(C_0 \text{ alkyl})-$;

L_2 là $-(C_1-C_2 \text{ alkyl})-$;

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

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl, -heteroaryl,

 , hoặc  , trong đó ít nhất một H của $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$,

Y là -N-, -O- hoặc $-S(=O)_2-$,

khi Y là -N-, thì R_4 và R_8 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-CF_3$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, $-C(=O)-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, benzyl hoặc nhóm bảo vệ amin, trong đó $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử O trong vòng,

và khi Y là -O- hoặc $-S(=O)_2-$, thì R_4 và R_8 là không có mặt,

R_5 đến R_7 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, -OH, $-CH_2OH$ hoặc $-C(=O)-NH_2$, và

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

R_3 là -aryl hoặc -heteroaryl, trong đó ít nhất một H của -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế độc lập bởi -X, -OH, -(C₁-C₄ alkyl), -O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl) hoặc -CF₃; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

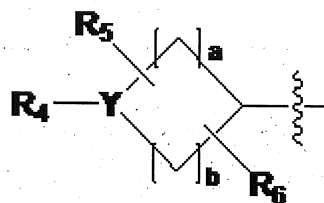
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

L_1 và L_3 độc lập với nhau là -(C₀ alkyl)-;

L_2 là -(C₁ alkyl)-;

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

R_1 là -CF₂H hoặc -CF₃;



R_2 là -(C₁-C₄ alkyl), -pyridinyl hoặc một H của pyridinyl có thể được thế bởi -X, -OH, -(C₁-C₄ alkyl), -O(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-O(C₁-C₄ alkyl) hoặc -CF₃,

Y là -N-,

R_4 là -(C₁-C₄ alkyl), -C(=O)-(C₁-C₄ alkyl) hoặc -S(=O)₂-(C₁-C₄ alkyl),

R_5 và R_6 độc lập với nhau là -H hoặc -(C₁-C₄ alkyl), và

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

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

X là F, Cl, Br hoặc I.

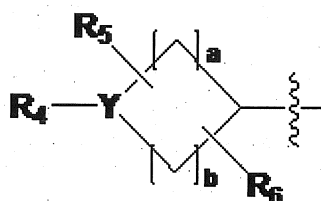
Theo phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế,

L_1 và L_3 độc lập với nhau là -(C₀ alkyl)-;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkyl})-$;

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

R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;



R_2 là $-\text{pyridinyl}$ hoặc pyridinyl , trong đó ít nhất một H của pyridinyl có thể được thế bởi $-X$, $-\text{OH}$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{O}(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-\text{CF}_3$,

Y là $-\text{N}-$,

R_4 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

R_5 hoặc R_6 độc lập với nhau là $-H$, và

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

R_3 là $-\text{aryl}$, trong đó ít nhất một H của aryl có thể được thế bởi $-X$; và

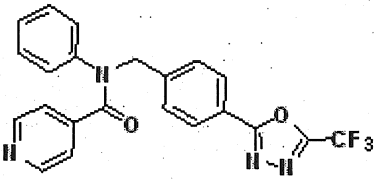
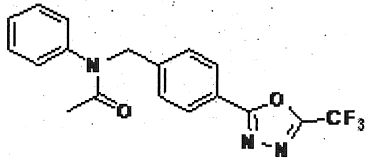
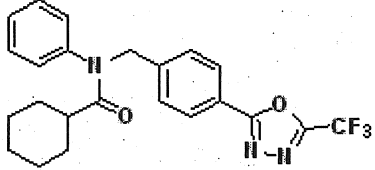
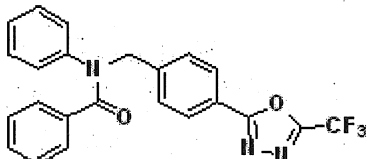
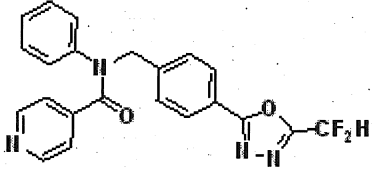
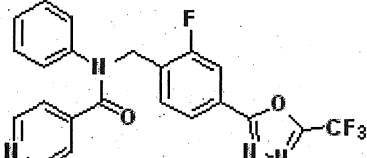
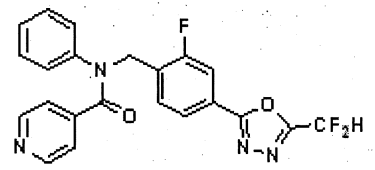
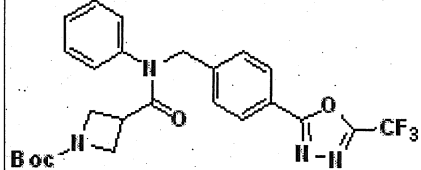
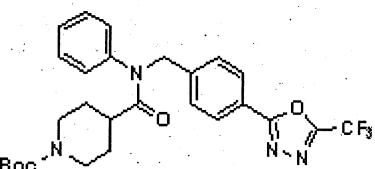
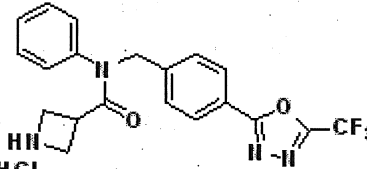
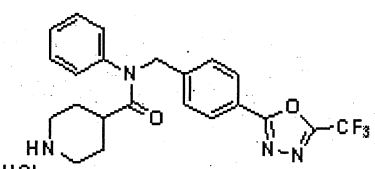
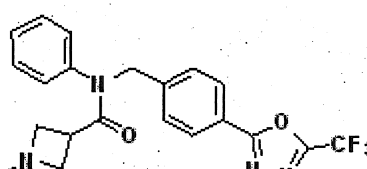
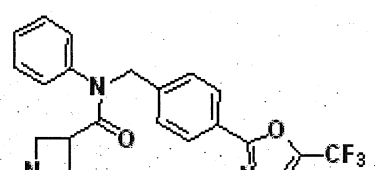
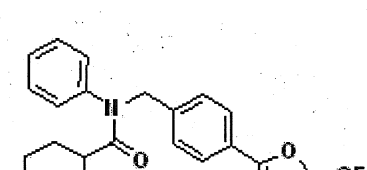
X là F, Cl, Br hoặc I.

Mô tả chi tiết sáng chế

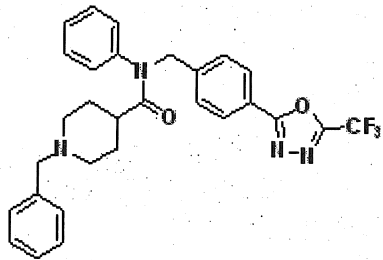
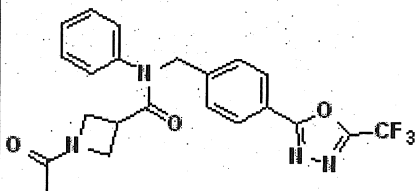
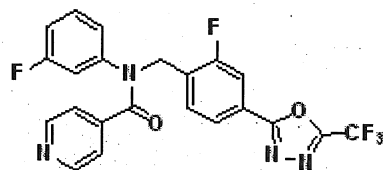
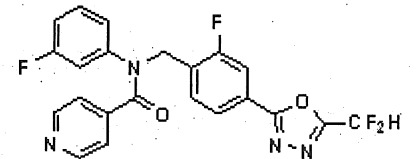
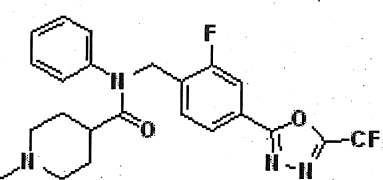
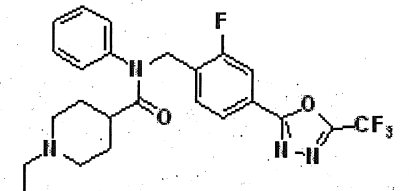
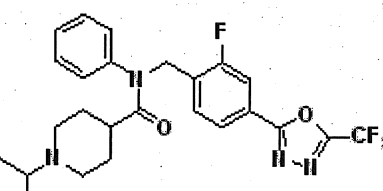
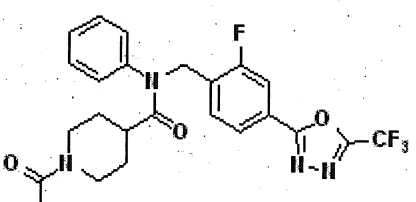
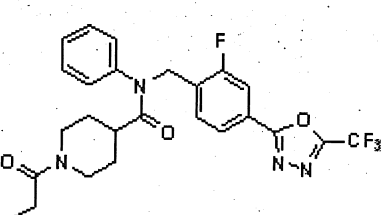
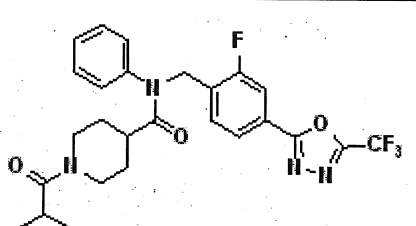
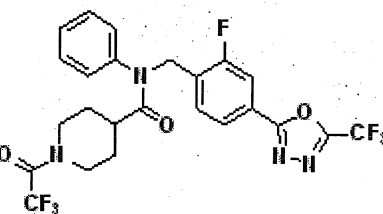
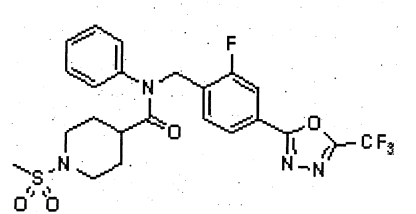
Các hợp chất cụ thể được biểu diễn bởi công thức I được trình bày trên bảng 1 dưới đây:

[Bảng 1]

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

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	11022		2	11105	
3	11106		4	11107	
5	11108		6	11109	
7	11110		8	11134	
9	11135		10	11136	
11	11137		12	11138	
13	11139		14	11140	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
15	11141		16	11142	
17	11143		18	11157	
19	11158		20	11159	
21	11160		22	11161	
23	11162		24	11163	
25	11164		26	11165	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
27	11166		28	11187	
29	11188		30	11189	
31	11200		32	11201	
33	11202		34	11203	
35	11204		36	11205	
37	11206		38	11207	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
51	11236		52	11237	
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
59	11244		60	11245	
61	11246		62	11247	
63	11325		64	11326	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
65	11327		66	11328	
67	11329		68	11330	
69	11331		70	11332	
71	11333		72	11334	
73	11339		74	11340	
75	11341		76	11356	
77	11357		78	11358	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
79	11359		80	11360	
81	11376		82	11414	
83	11418		84	11419	
85	11534		86	11535	
87	11536		88	11537	
89	11538		90	11584	
91	11602		92	11603	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
93	11610		94	11611	
95	11612		96	11613	
97	11614		98	11621	
99	11622				

Tốt hơn là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 11110, 11189, 11233, 11237, 11238, 11239, 11240, 11241, 11242, 11243, 11245, 11327, 11332, 11333, 11334, 11339, 11341, 11359, 11360, 11376, 11414, 11418 và 11419. Tốt nhất là, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: 11189, 11233, 11239, 11241, 11242, 11243, 11333, 11334, 11341, 11359, 11360, 11376, 11414, 11418 và 11419.

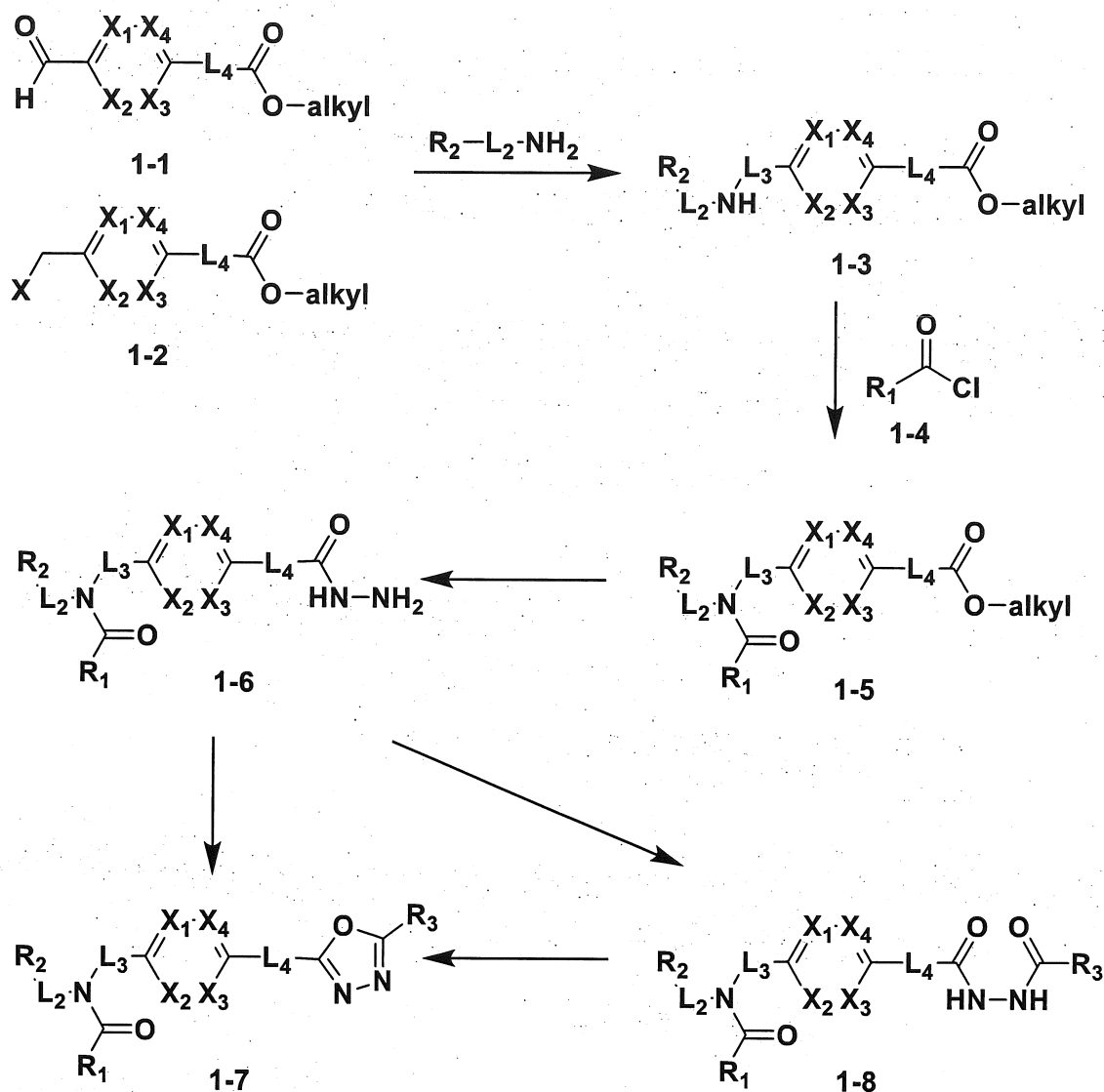
Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” có nghĩa là muối bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn, muối của ion vô cơ như canxi, kali, natri hoặc magie, muối của các axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit pecloric hoặc axit sulfuric, muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascobic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic hoặc axit vô hữu cơ khác, muối của axit sulfonic như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit naphtalensulfonic, 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 hydroclorua, phosphat, trifloaxetat, xitrat, bromat, maleat hoặc tartrat, và các ví dụ tiêu biểu của các hợp chất trên bao gồm hợp chất 11022, 11136, và 11137 như được làm rõ ở đây.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, và vì vậy có thể tồn tại ở dạng raxemat, hỗn hợp raxemic, chất đồng phân đối ảnh đơn, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, và chất đồng phân không đối quang đơn lẻ. Hợp chất của công thức I có thể được tách thành các chất 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 chất 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 ưu tiên để sản xuất hợp chất 1,3,4-oxadiazol amit được biểu diễn bởi công thức I, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng được trình bày theo các sơ đồ phản ứng 1-5 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]

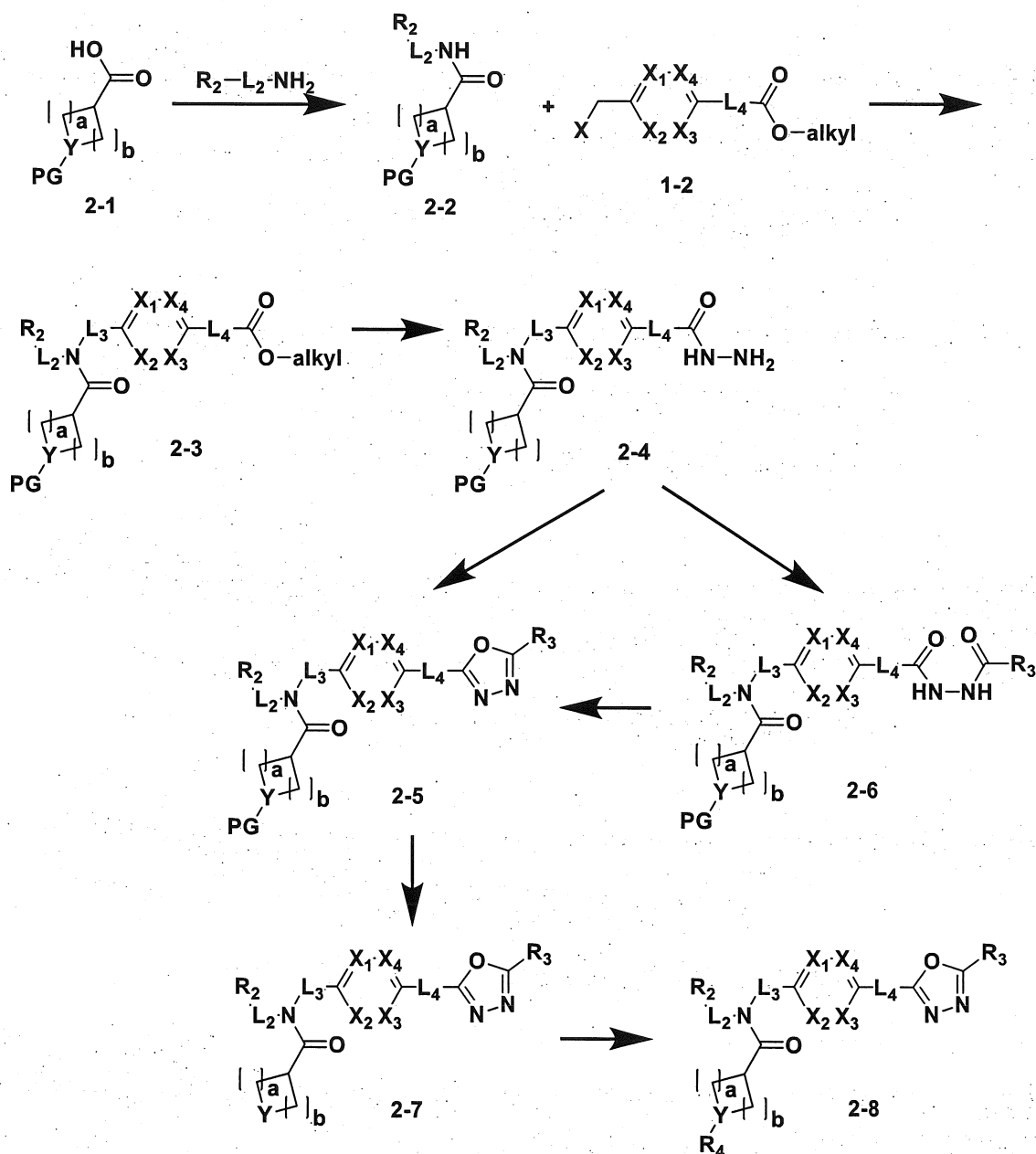


Sơ đồ phản ứng 1 trên đây minh họa phương pháp để tổng hợp hợp chất có cấu trúc amit. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1, hợp chất của công thức 1-1 được đưa vào phản ứng khử amin với hợp chất amin, hoặc hợp chất của công thức 1-2 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-3. Hợp chất của công thức 1-3 được phản ứng với axyl clorua của công thức 1-4 để tổng hợp hợp chất của công thức 1-5, rồi tiếp đó hợp chất được phản ứng với hydrazin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1-6. Hợp chất của công thức 1-6 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để tạo ra hợp chất của công thức 1-7. Khi trong hợp chất của công thức 1-8 thu được không có vòng

oxadiazol được tạo thành thì nó sẽ được phản ứng với 1-metoxi-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess) để thu được hợp chất của công thức 1-8.

Các hợp chất được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 1 bao gồm: 11022, 11105, 11106, 11107, 11108, 11109, 11110, 11188, 11189, 11246, 11247, 11339, 11340, 11341, 11356, 11357, 11358, 11359, 11360, 11376 và 11584.

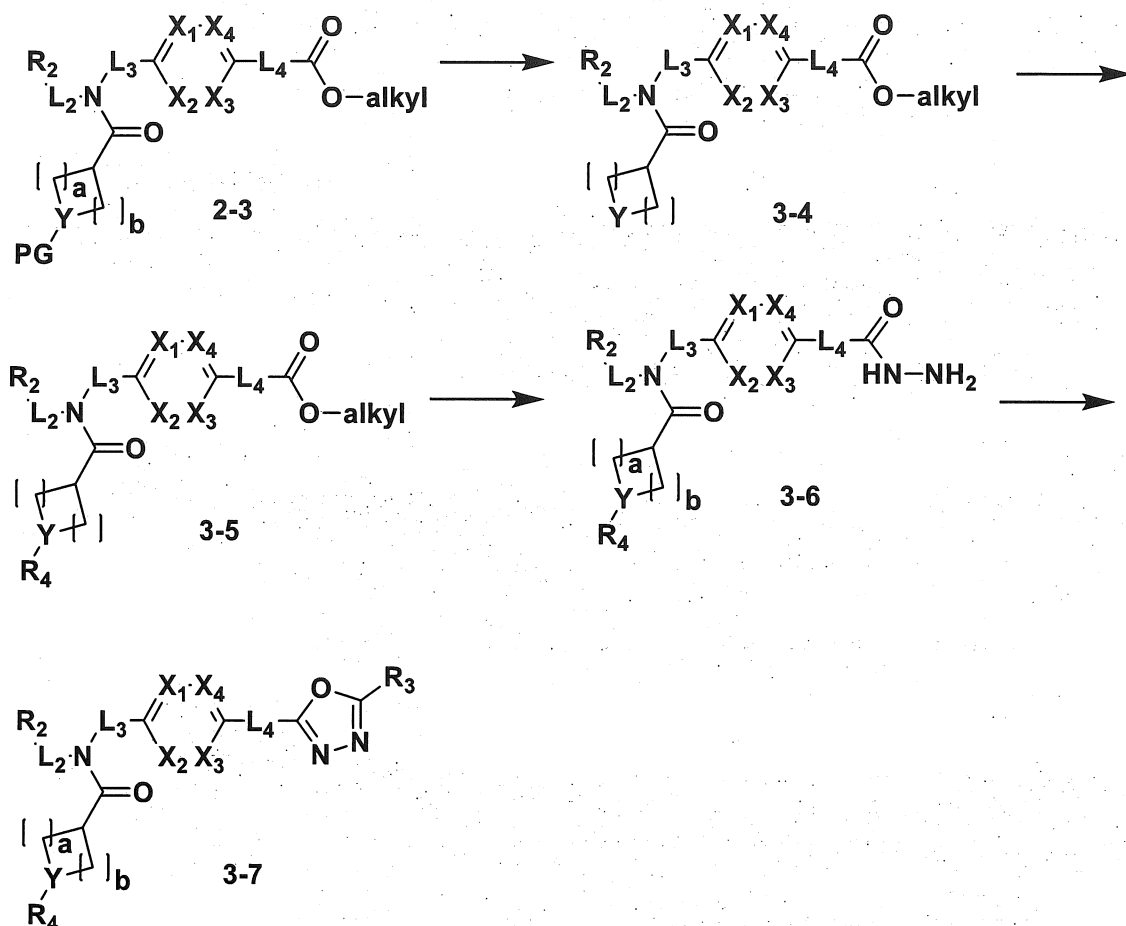
[Sơ đồ phản ứng 2]



Sơ đồ phản ứng 2 trên đây minh họa phương pháp để tổng hợp hợp chất có cấu trúc heteroxycloalkyl amit. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 2, hợp chất của công thức 2-1 được phản ứng với hợp chất amin để tổng hợp hợp chất của công thức 2-2, tiếp đó hợp chất được đưa vào phản ứng thế, qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 2-3. Hợp chất của công thức 2-3 được phản ứng với hydrazin để sản xuất hợp chất của công thức 2-4. Hợp chất của công thức 2-4 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để sản xuất hợp chất của công thức 2-5. Khi trong hợp chất của công thức 2-6 thu được không có vòng oxadiazol được tạo thành thì nó sẽ được phản ứng với 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess) hoặc metansulfonyl clorua để thu được hợp chất của công thức 2-5, hợp chất này sau đó được khử nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất của công thức 2-7. Hợp chất của công thức 2-7 được phản ứng với aldehyt, axyl clorua, sulfonyl clorua, anhydrit axetic, oxetan-3-on hoặc các chất tương tự, qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 2-8.

Các hợp chất được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 2 ở trên bao gồm: 11134, 11135, 11136, 11137, 11138, 11139, 11140, 11141, 11142, 11143, 11157, 11158, 11159, 11160, 11161, 11162, 11163, 11164, 11165, 11166, 11206, 11206, 11207, 11208, 11206, 11207, 11208, 11209, 11210, 11211, 11212, 11213, 11214, 11215, 11232, 11233, 11234, 11235, 11236, 11237, 11238, 11239, 11240, 11241, 11242, 11243, 11244, 11245, 11325, 11326, 11327, 11328, 11329, 11330, 11331, 11332, 11333, 11334, 11621 và 11622.

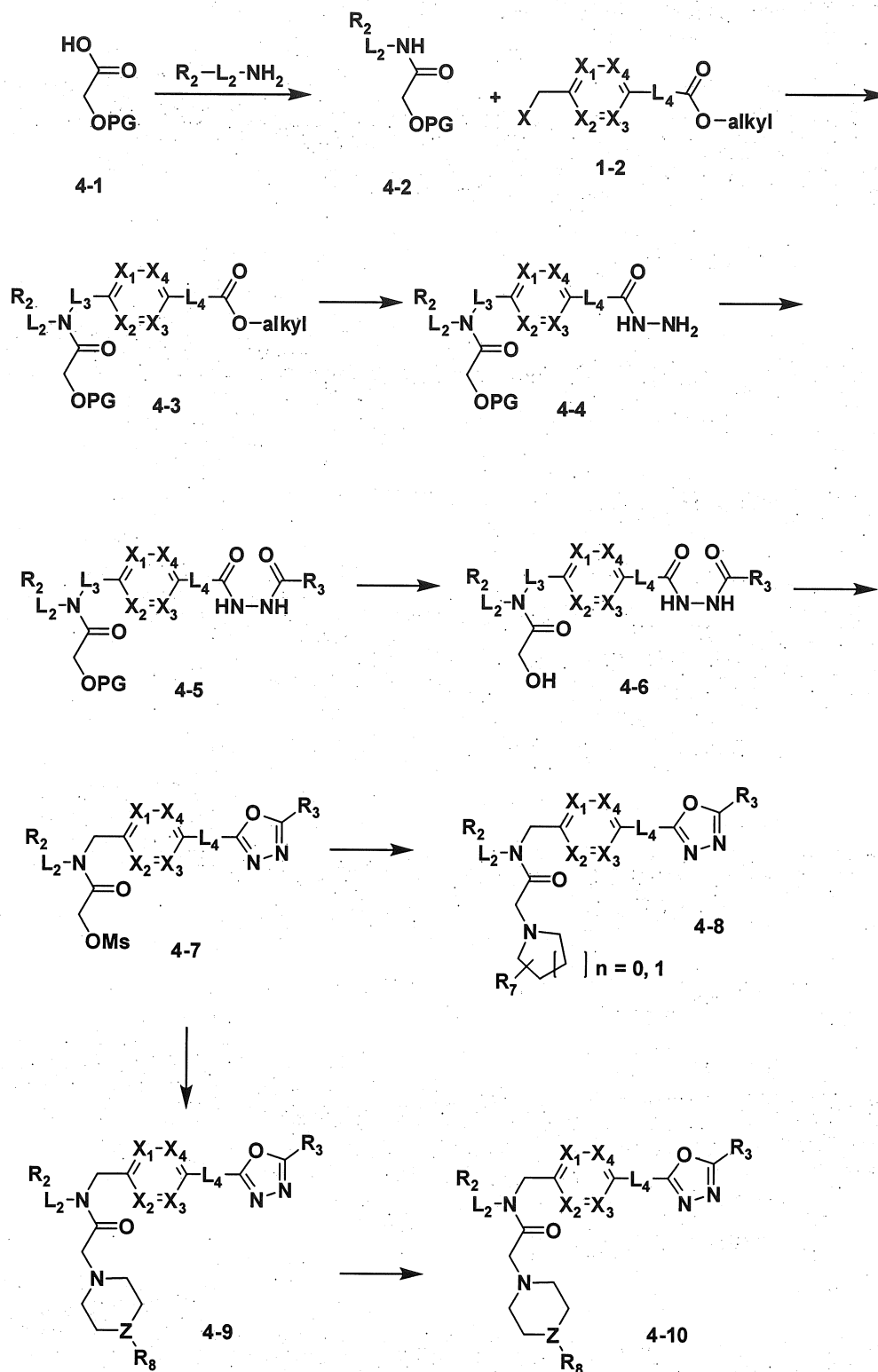
[Sơ đồ phản ứng 3]



Sơ đồ phản ứng 3 trên đây minh họa phương pháp để tổng hợp hợp chất có cấu trúc heteroxycloalkyl amit. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 3, hợp chất của công thức 2-3 được khử nhóm bảo vệ để sản xuất hợp chất của công thức 3-4, rồi tiếp đó hợp chất được đưa vào phản ứng khử amin, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 3-5. Hợp chất của công thức 3-5 được phản ứng với hydrazin để tạo ra hợp chất của công thức 3-6. Hợp chất của công thức 3-6 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để tổng hợp hợp chất của công thức 3-8.

Các hợp chất được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 3 ở trên bao gồm: 11414, 11418 và 11419.

[Sơ đồ phản ứng 4]

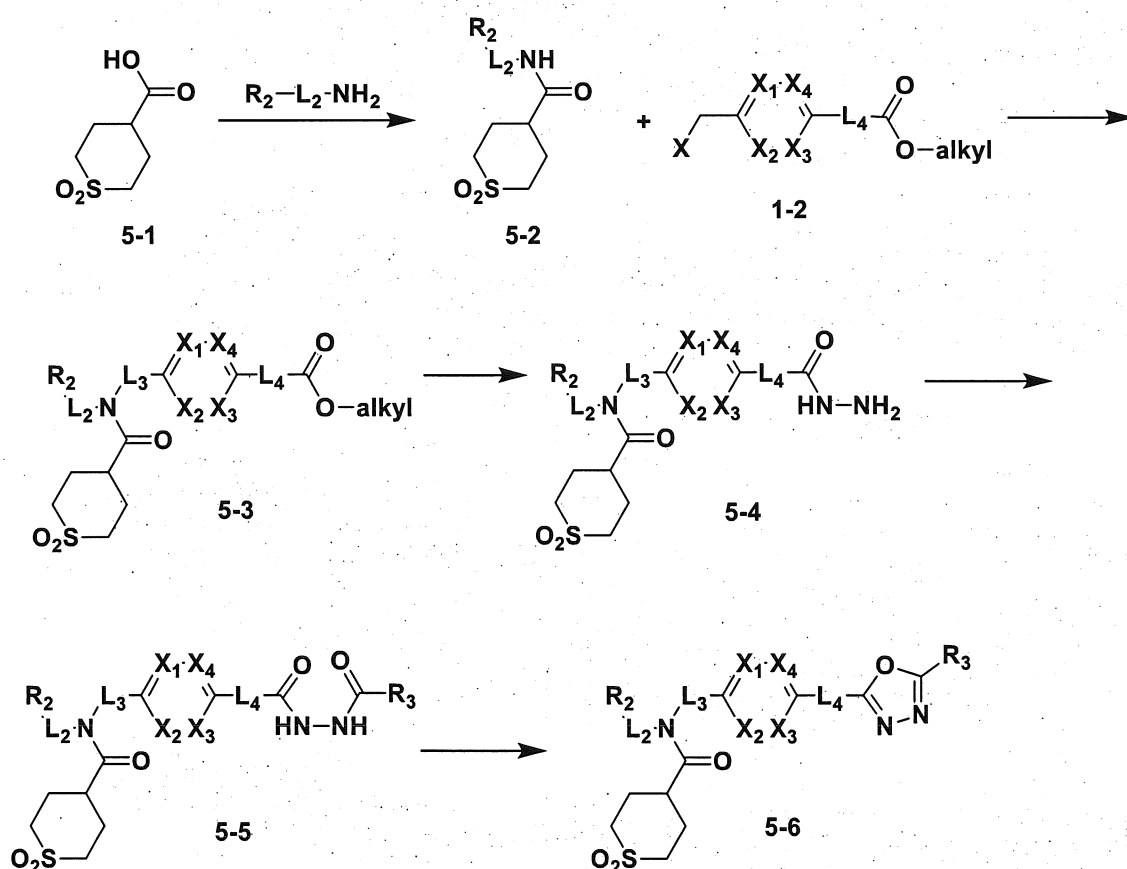


Sơ đồ phản ứng 4 trên đây minh họa phương pháp để tổng hợp hợp chất có cấu trúc heterocycloalkyl amit. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 4, hợp chất của công thức 4-1 được phản ứng với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 4-2, rồi tiếp đó hợp chất được đưa vào phản ứng thế, qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 4-3. Hợp chất của công thức 4-3 được phản ứng với hydrazin để sản

xuất hợp chất của công thức 4-4. Hợp chất của công thức 4-4 được phản ứng với anhydrit difloaxetic để tổng hợp hợp chất của công thức 4-5. Hợp chất của công thức 4-5 được khử nhóm bảo vệ để thu được hợp chất của công thức 4-6, rồi tiếp đó hợp chất được phản ứng với metansulfonyl clorua, qua đó sản xuất hợp chất của công thức 4-7. Hợp chất của công thức 4-7 được đưa vào phản ứng với xycloamin để sản xuất hợp chất của công thức 4-8. Ngoài ra, hợp chất của công thức 4-7 được phản ứng với dẫn xuất morpholin, dẫn xuất thiomorpholin hoặc dẫn xuất piperazin để tổng hợp hợp chất của công thức 4-9. Nếu sản phẩm là piperizin không được thể thì nó được phản ứng với sulfonyl clorua, anhydrit axetic hoặc oxetan-3-on để tạo ra hợp chất của công thức 4-10.

Các hợp chất được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 4 ở trên bao gồm: 11534, 11535, 11536, 11537, 11538, 11610, 11611, 11612, 11613 and 11614.

[Sơ đồ phản ứng 5]



Sơ đồ phản ứng 5 trên đây minh họa phương pháp để tổng hợp hợp chất có cấu trúc heterocycloalkyl amit. Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 5, hợp chất

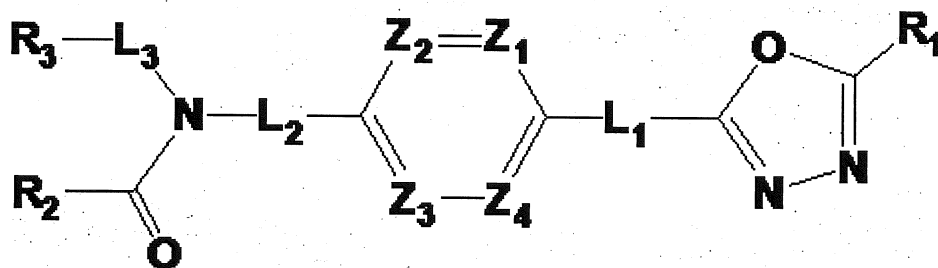
của công thức 5-1 được phản ứng với hợp chất amin để thu được hợp chất của công thức 5-2, rồi tiếp đó hợp chất được đưa vào phản ứng thế để thu được hợp chất của công thức 5-3. Hợp chất của công thức 5-3 được phản ứng với hydrazin để tạo ra hợp chất của công thức 5-4. Hợp chất của công thức 5-4 được phản ứng với anhydrit trifloaxetic hoặc anhydrit difloaxetic để tổng hợp hợp chất của công thức 5-5, rồi tiếp đó hợp chất được phản ứng với metansulfonyl clorua, qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 5-6.

Các hợp chất được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 5 ở trên bao gồm: 11602 và 11603.

Dược phẩm chứa hợp chất 1,3,4-oxadiazol amit

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

[Công thức I]



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

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

Bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm bệnh truyền nhiễm như bệnh bò điên; khối u dưới dạng khối u lành tính (cụ thể như: hội chứng rối loạn sinh tủy) hoặc khối u ác tính (cụ thể như: đa u tủy xương, u lympho, ung thư bạch cầu, ung thư phổi, ung thư đại tràng, ung thư ruột già, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng

quang, ung thư vú, ung thư hắc tố, ung thư da, ung thư gan, ung thư não, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư đầu và cổ, ung thư miệng hoặc u thần kinh kềm); các bệnh rối loạn nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa như bệnh Wilson, bệnh thoái hóa tinh bột hoặc tiểu đường; bệnh rối loạn tâm thần và hành vi như trầm cảm hoặc hội chứng Rett, và các bệnh tương tự; bệnh thần kinh như teo hệ thống thần kinh trung ương (cụ thể như bệnh múa giật Huntington, bệnh teo cơ tủy (SMA), bệnh thoái hóa tiểu não (SCA)), bệnh thoái hóa thần kinh (cụ thể là bệnh Alzheimer), bệnh rối loạn vận động (cụ thể là bệnh Parkinson), bệnh thần kinh (cụ thể là bệnh thần kinh di truyền (bệnh Charcot-Marie-Tooth), bệnh thần kinh rải rác, bệnh viêm thần kinh, bệnh thần kinh do thuốc), bệnh tế bào thần kinh vận động (bệnh xơ cứng teo cột bên (ALS)), hoặc bệnh hủy myelin của hệ thần kinh trung ương (cụ thể là bệnh đa xơ cứng (MS), và các bệnh tương tự; các bệnh về mắt và phần phụ, cụ thể như bệnh viêm màng bồ đào; bệnh tim mạch như bệnh rung tâm nhĩ hoặc đột quỵ và bệnh tương tự; bệnh hô hấp như hen suyễn; bệnh đường tiêu hóa như bệnh gan do rượu, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét ruột, và các bệnh tương tự; bệnh về da và mô dưới da, như bệnh vẩy nến; bệnh về hệ cơ xương và mô liên kết, như bệnh khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp mạn tính hoặc lupus ban đỏ hệ thống (SLE), và các bệnh tương tự; bệnh dị dạng bẩm sinh, biến dạng và bất thường nhiễm sắc thể, cụ thể như bệnh thận đa nang di truyền theo gen trội, cũng như các rối loạn hoặc bệnh liên quan đến chức năng bất thường của histon deacetylaza.

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

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm ít nhất một chất mang được dụng ngoài hợp chất của công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng. Chất mang được dụng được sử dụng theo sáng chế có thể là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm: nước muối sinh lý, nước vô trùng, dung dịch Ringer, dung dịch muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch mantodextrin, glyxerol, etanol, và hỗn hợp của hai hay nhiều loại trên. Nếu cần thiết, dược phẩm còn có thể bao gồm thêm các chất phụ gia thông thường khác như

chất chống oxy hóa, chất đệm hoặc chất kháng khuẩn. Ngoài ra, dược phẩm có thể được công thức hóa thành công thức tiêm được, cụ thể như dung dịch, huyền dịch, dịch nhũ tương, 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, và có thể được bào chế tùy thuộc vào bệnh hoặc thành phần.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (cụ thể là, tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc ngoài da) tùy thuộc vào mục đích sử dụng. Liều dược phẩm thay đổi tùy thuộc vào thể trọng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe và chế độ ăn kiêng của bệnh nhân, thời gian sử dụng, cách thức sử dụng, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh, và các yếu tố khác. Liều dùng hàng ngày của hợp chất của công thức I theo sáng chế có thể vào khoảng 1-1000 mg/kg, tốt nhất là 5-100 mg/kg, và có thể được sử dụng một hoặc một số lần mỗi ngày.

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

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

Theo sáng chế việc phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm việc ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh cũng như giải quyết các nguyên nhân gây bệnh trước khi xuất hiện triệu chứng thông qua việc sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I. Trong quản lý bệnh, mức độ liều dự phòng hoặc điều trị của thành phần hoạt tính cụ thể sẽ thay đổi theo tính chất và mức độ nghiêm trọng

của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và cũng có thể thay đổi theo con đường thành phần hoạt tính được sử dụng. Liều và tần suất liều cũng sẽ thay đổi theo tuổi, thể trọng, và sự đáp ứng của từng bệnh nhân. Phác đồ liều lượng phù hợp có thể được lựa chọn bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cùng với việc xem xét các yếu tố nêu trên. Ngoài ra, việc phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC6 còn có thể bao gồm thêm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu các thành phần hoạt tính bổ sung hữu ích cho điều trị bệnh cùng với hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, trong đó thành phần hoạt tính bổ sung có thể thể hiện tác dụng hiệp đồng cùng với hợp chất của công thức một hoặc tác dụng phụ trợ.

Để bào chế thuốc, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể được trộn với tá dược, chất pha loãng, chất mang được dụng hoặc chất cần thiết khác, và được kết hợp với các thành phần hoạt tính khác để các thành phần hoạt tính có thể có tác dụng hiệp đồng.

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

Sau đây, sáng chế, tiết sáng chế chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể ức chế có chọn lọc. Tuy nhiên, các ví dụ chế chúng đưa ra chỉ, các ví dụ chế chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể ức chế

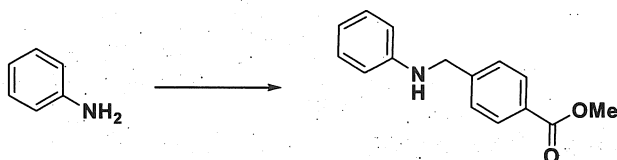
Ví dụ thực hiện sáng chế

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

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

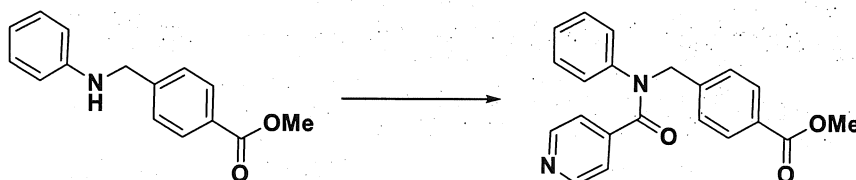
Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 11022, N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)isonicotinamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat



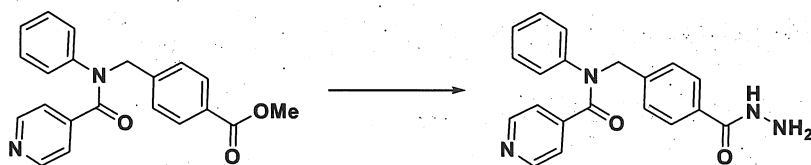
Anilin (1,961 ml, 21,475 mmol), metyl 4-formylbenzoat (4,230 g, 25,770 mmol) và axit axetic (0,614 ml, 10,738 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (50 ml) và dung dịch được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Tiếp đó, natri triaxetoborohydrua (6,828 g, 32,213 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,730 g, 91,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-((N-phenylisonicotinamido)metyl)benzoat



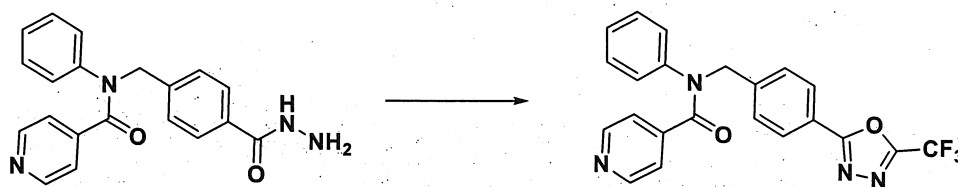
4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,150 g, 0,622 mmol) được tổng hợp ở bước 1, isonicotinoyl clorua hydroclorua (0,221 g, 1,243 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,194 ml, 1,243 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,179 g, 83,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-N-phenylisonicotinamit



Metyl 4-((N-phenylisonicotinamido)metyl)benzoat (0,179 g, 0,517 mmol) được tổng hợp ở bước 2, và hydrazin hydrat (0,488 ml, 10,335 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,134 g, 74,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11022

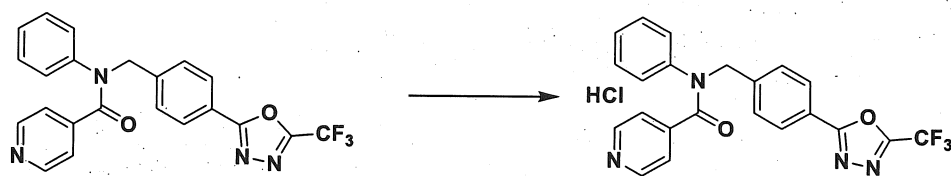


N-(4-(hydrazinylcarbonyl)benzyl)-N-phenylisonicotinamidit (0,105 g, 0,303 mmol) được tổng hợp ở bước 3, anhydrit trifloaxetic (0,051 g, 0,364 mmol) và trietylamin (0,084 ml, 0,606 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,035 g, 26,1%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H NMR) [400 MHz, CDCl_3 (CDCl_3 : etyl cloaxetat)] δ 8,48 (d, 2 H, $J = 5,8$ Hz), 8,06 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (d, 2 H, $J =$

8,2 Hz), 7,28 – 7,14 (m, 5 H), 6,98 – 6,82 (m, 2 H), 5,17 (d, 2 H, $J = 19,0$ Hz); Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [LRMS (ES)] m/z 425,2 ($M^+ + 1$).

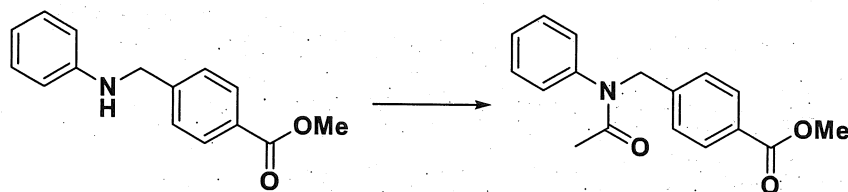
Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11022 hydroclorua



N-phenyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)isonicotinamid (0,100 g, 0,236 mmol) được tổng hợp ở bước 4 được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 1,00 M trong etyl axetat, 0,259 ml, 0,259 mmol) được bổ sung vào dung dịch, được khuấy sau đó ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và etyl axetat (2 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, và sau đó được khuấy. Kết tủa rắn được lọc, được rửa bằng dung dịch etyl axetat, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,108 g, 99,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 11105, N-phenyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)axetamid

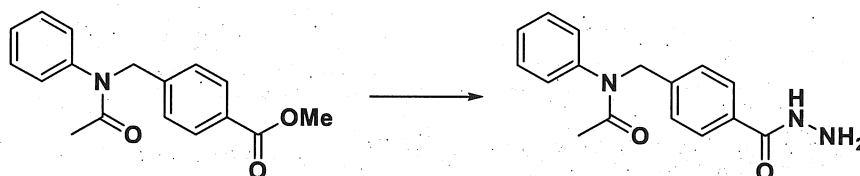
Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((N-phenylaxetamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,200 g, 0,829 mmol) và diisopropyletylamin (0,290 ml, 1,658 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và axetyl clorua (0,088 ml, 1,243 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế

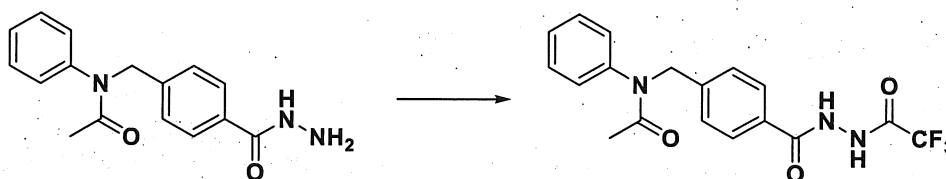
bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,220 g, 93,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylaxetamit



Metyl 4-((N-phenylaxetamido)metyl)benzoat (0,220 g, 0,776 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin hydrat (0,733 ml, 15,530 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,145 g, 65,9 %) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

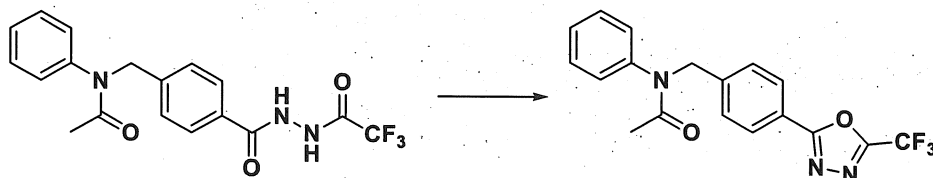
Bước 3: Tổng hợp N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)axetamit



N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylaxetamit (0,145 g, 0,512 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và trietylamin (0,142 ml, 1,024 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,087 ml, 0,614 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp

chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,180 g, 92,7%, chất rắn dạng bột màu vàng).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11105

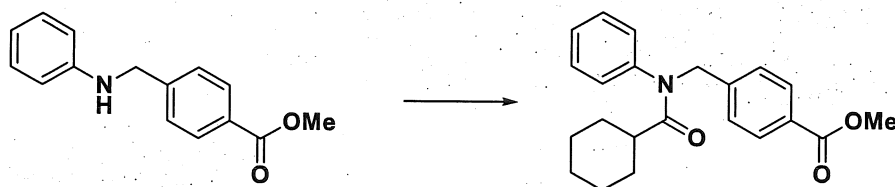


N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetyl)hydrazin-1-carbonyl)benzyl)acetamid (0,180 g, 0,475 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,170 g, 0,712 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,088 g, 51,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,47 – 7,13 (m, 5 H), 7,02 (dd, 2 H, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 4,98 (s, 2 H), 1,93 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 362,3 ($\text{M}^+ + 1$).

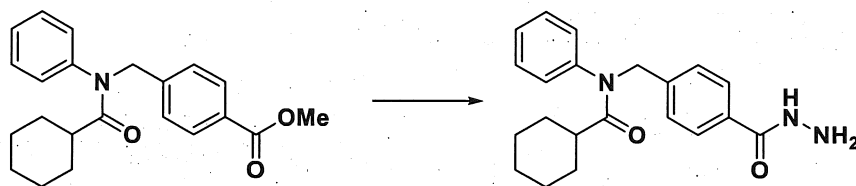
Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 11106, N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)xyclohexanacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((N-phenylxyclohexanacboxamido)metyl)benzoat



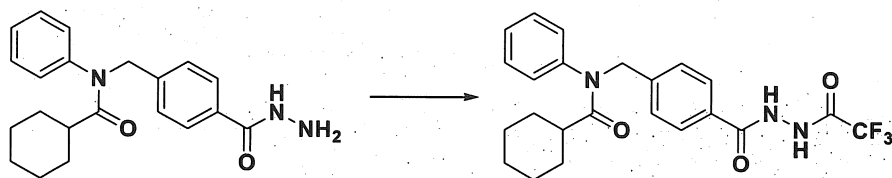
Metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,200 g, 0,829 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,290 ml, 1,658 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và xyclohexancacbonyl clorua (0,166 ml, 1,243 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,285 g, 97,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylxyclohexancacboxamit



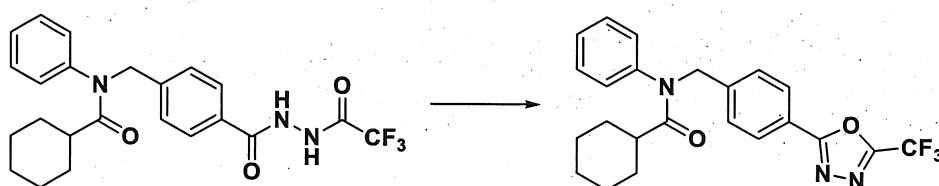
4-((N-phenylxyclohexancacboxamido)metyl)benzoat (0,285 g, 0,811 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin hydrat (0,766 ml, 16,219 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,239 g, 83,9%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)xyclohexancacboxamit



N-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-N-phenylcyclohexanecarboxamid (0,239 g, 0,680 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,189 ml, 1,360 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,115 ml, 0,816 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,300 g, 98,6%, chất rắn dạng bột màu trắng).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11106

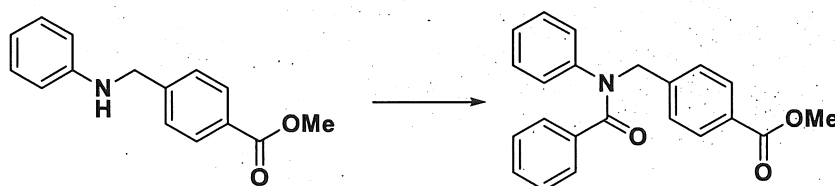


N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cyclohexanecarboxamid (0,300 g, 0,670 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,240 g, 1,006 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclometan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,096 g, 33,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,44 – 7,31 (m, 5 H), 7,07 (ddd, 2 H, $J = 60,8, 5,1, 4,6$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 2,18 (ddd, 1 H, $J = 11,4, 7,3, 3,1$ Hz), 1,74 – 1,48 (m, 7 H), 1,32 – 1,08 (m, 1 H), 1,08 – 0,40 (m, 2 H) ; LRMS (ES) m/z 430,3 (M^++1).

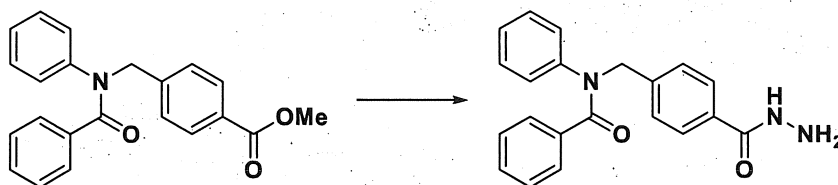
Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 11107, N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)benzamidit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((N-phenylbenzamido)metyl)benzoat



Metyl 4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,200 g, 0,829 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,290 ml, 1,658 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và benzoyl clorua (0,175 g, 1,243 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,264 g, 92,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

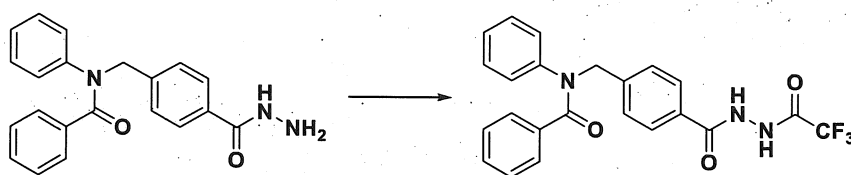
Bước 2: Tổng hợp N-(4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylbenzamidit



Metyl 4-((N-phenylbenzamido)metyl)benzoat (0,264 g, 0,764 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin hydrat (0,722 ml, 15,287 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ

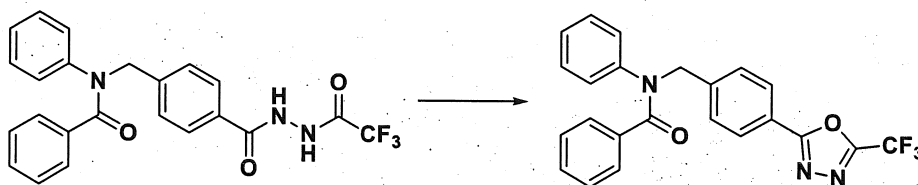
sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,222 g, 84,1%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)benzamidit



N-(4-(hydrazinacacbonyl)benzyl)-N-phenylbenzamidit (0,364 g, 1,054 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,292 ml, 2,108 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,178 ml, 1,265 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,450 g, 96,7%, chất rắn dạng bột màu trắng).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11107

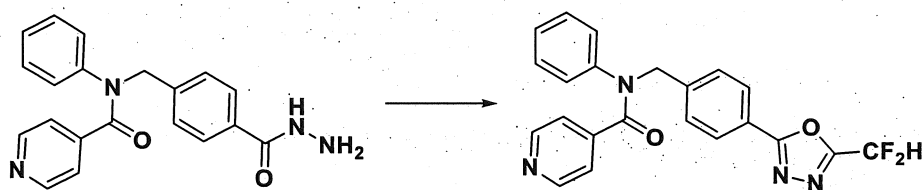


N-phenyl-N-(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)benzamidit (0,450 g, 1,019 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxy-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,364 g, 1,529 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở

150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,250 g, 57,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,54 (t, 2 H, $J = 9,9$ Hz), 7,38 – 7,31 (m, 2 H), 7,26 – 7,06 (m, 6 H), 6,95 (dd, 2 H, $J = 10,5, 9,1$ Hz), 5,23 (s, 2 H); LRMS (ES) m/z 430,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 11108, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylisonicotinamit

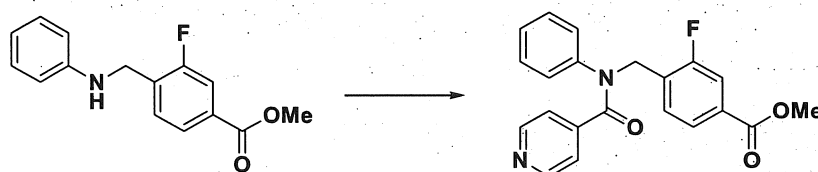


N-(4-(hydrazinyl)benzyl)-N-phenylisonicotinamit (0,200 g, 0,577 mmol) được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 1, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,075 ml, 0,693 mmol) và triethylamin (0,160 ml, 1,155 mmol) được pha loãng trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 80°C trong 1 giờ và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,158 g, 67,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 8,06 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,47 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,19 (d, 5 H, $J = 5,1$ Hz), 7,02 (d, 1 H, $J = 15,5$ Hz), 6,90 (d, 3 H, $J = 5,8$ Hz), 5,19 (s, 2 H); LRMS (ES) m/z 407,3 ($\text{M}^+ + 1$).

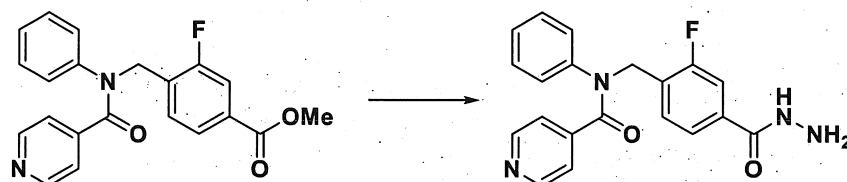
Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 11109, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylisonicotinamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-flo-4-((N-phenylisonicotinamido)metyl)benzoat



Metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,640 g, 2,468 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,638 g, 4,937 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và isonicotinoyl clorua (0,879 g, 4,937 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,840 g, 93,4%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu vàng.

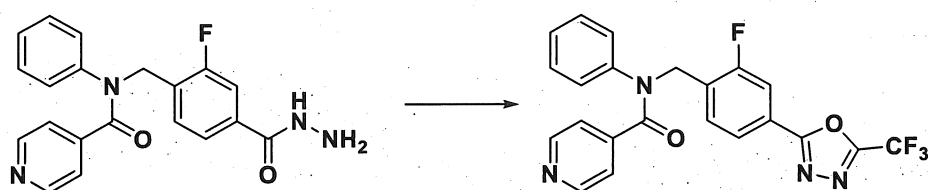
Bước 2: Tổng hợp N-(2-flo-4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-N-phenylisonicotinamit



3-flo-4-((N-phenylisonicotinamido)metyl)benzoat (0,840 g, 2,305 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin hydrat (2,177 ml, 46,106 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong

2 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,814 g, 96,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 11109

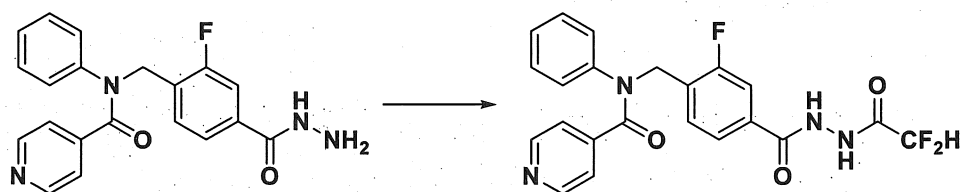


N-(2-fluoro-4-(hydrazinyl)benzyl)-N-phenylisonicotinamid (0,100 g, 0,274 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,076 ml, 0,549 mmol) được pha loãng trong N,N-dimetylformamid (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,046 ml, 0,329 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 49,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 2 H), 7,89 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 7,79 – 7,64 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H, $J = 9,0$ Hz), 7,29 – 7,03 (m, 5 H), 7,03 – 6,89 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H); LRMS (ES) m/z 443,2 ($\text{M}^+ + 1$).

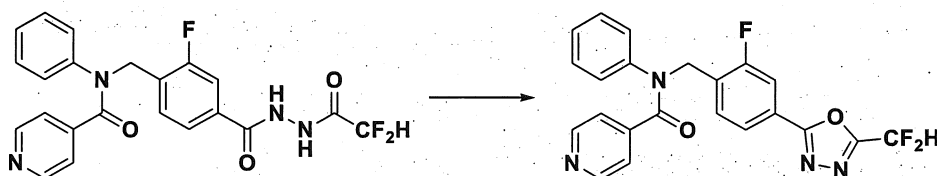
Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 11110, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylisonicotinamid

Bước 1: Tổng hợp N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylisonicotinamit



N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylisonicotinamit (0,100 g, 0,274 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của Ví dụ 6 và trietylamin (0,076 ml, 0,549 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,057 g, 0,329 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,120 g, 98,8%, dầu không màu).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11110



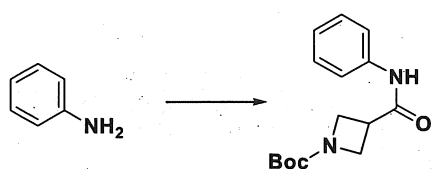
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-phenylisonicotinamit (0,120 g, 0,271 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,097 g, 0,407 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g;

ethyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,027 g, 23,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, 2 H, $J = 5,5$ Hz), 7,91 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,90 – 7,57 (m, 2 H), 7,29 – 7,07 (m, 5 H), 6,95 (ddd, 3 H, $J = 64,6, 48,3, 41,3$ Hz), 5,27 (d, 2 H, $J = 14,0$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 425,3 ($\text{M}^+ + 1$).

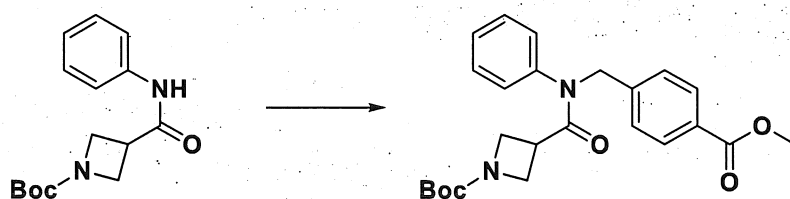
Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất 11134, tert-butyl 3-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 3-(phenylcacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



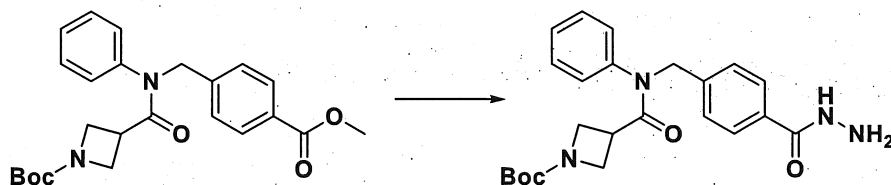
Anilin (1,961 ml, 21,475 mmol), axit 1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-cacboxylic (4,321 g, 21,475 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit (EDC) (6,175 g, 32,213 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt) (4,353 g, 32,213 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (5,703 ml, 32,213 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 120 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,880 g, 82,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 3-((4-(metoxycarbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



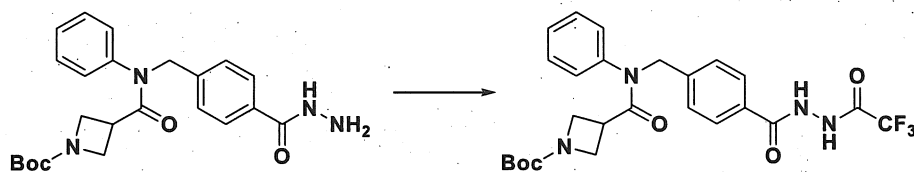
Tert-butyl 3-(phenylcacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (1,000 g, 3,619 mmol) được tổng hợp ở bước 1 được pha loãng trong tetrahydrofuran (70 ml), và natri hydrua (60,00%, 0,299 g, 7,267 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch trong khi nhiệt độ được duy trì ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, và methyl 4-(bromometyl)benzoat được bổ sung vào (0,829 g, 3,619 mmol), sau đó hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó nước (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,200 g, 78,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 3-((4-(hydrazinacacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 3-((4-(metoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (1,500 g, 3,534 mmol) được tổng hợp ở bước 2, và hydrazin monohydrat (3,435 ml, 70,671 mmol) được trộn trong etanol (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào để cô đặc, tiếp đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,400 g, 93,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 3-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacboxyl)benzyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 3-((4-(hydrazinyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (1,800 g, 4,240 mmol) được tổng hợp ở bước 3 và trietylamin (0,710 ml, 5,088 mmol) được pha loãng trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,649 ml, 4,664 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,500 g, 68,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11134



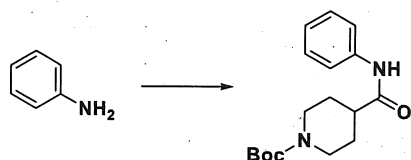
Tert-butyl 3-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacboxyl)benzyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (1,500 g, 2,882 mmol) được tổng hợp ở bước 4, và 1-metoxy-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 1,030 g, 4,323 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (15 ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat

khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,200 g, 82,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,44 – 7,31 (m, 5 H), 6,97 – 6,86 (m, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 4,11 (dd, 2 H, $J = 9,9, 4,1$ Hz), 3,65 (dd, 2 H, $J = 11,2, 5,8$ Hz), 3,34 – 3,14 (m, 1 H), 1,40 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 403,4 ($\text{M}^+ - 100$).

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 11135, tert-butyl 4-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat

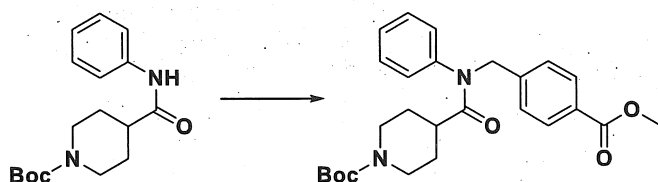
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(phenylcacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Anilin (1,961 ml, 21,475 mmol), axit 1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-cacboxylic (4,924 g, 21,475 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit (EDC) (6,175 g, 32,213 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt) (4,353 g, 32,213 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (5,703 ml, 32,213 mmol) được pha loãng trong metylen clorua (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ.

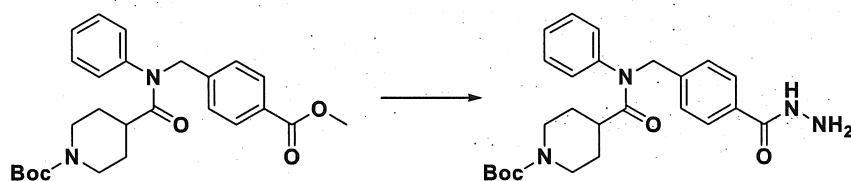
Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 120 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,040 g, 77,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-(metoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 4-(phenylcycbamoyl)piperidin-1-carboxylat (1,000 g, 3,285 mmol) được tổng hợp ở bước 1 được pha loãng trong tetrahydrofuran (70 ml), và natri hydrua (60,00%, 0,263 g, 6,571 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch trong khi nhiệt độ được duy trì ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, và methyl 4-(bromometyl)benzoat được bổ sung vào (0,753 g, 3,285 mmol), sau đó hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó nước (10 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,300 g, 87,4 %) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-(4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)(phenyl)cycbamoyl)piperidin-1-carboxylat

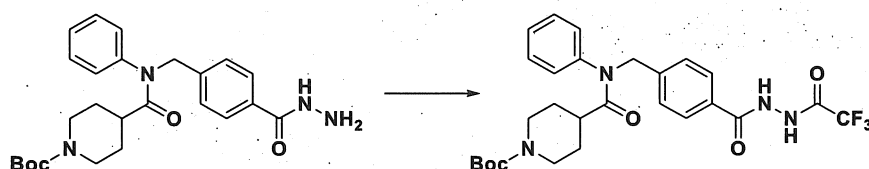


Tert-butyl 4-((4-(metoxycarbonyl)benzyl)(phenyl)cycbamoyl)piperidin-1-carboxylat (1,500 g, 3,315 mmol) được tổng hợp ở bước 2, và hydrazin monohydrat (3,319 g, 66,291 mmol) được trộn trong ethanol (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào để cô đặc, tiếp đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc

dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm

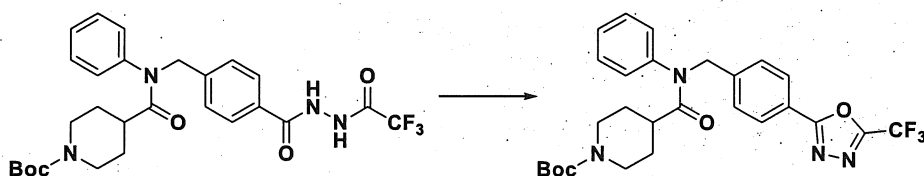
(1,400 g, 93,3 %, chất rắn màu trắng).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 4-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 4-((4-(hydazincacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,800 g, 3,977 mmol) được tổng hợp ở bước 3 và trietylamin (0,666 ml, 4,773 mmol) được pha loãng trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,609 ml, 4,375 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,600 g, 73,3 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11135



Tert-butyl 4-(phenyl(4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,600 g, 2,917 mmol) được tổng hợp ở bước 4, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 1,043 g, 4,375 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (15 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm

mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,400 g, 90,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,43 – 7,32 (m, 5 H), 7,00 (d, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,96 (d, 2 H, $J = 20,2$ Hz), 4,15 – 3,93 (m, 2 H), 2,45 (s, 2 H), 2,34 (t, 1 H, $J = 11,3$ Hz), 1,77 (qd, 2 H, $J = 12,8, 4,0$ Hz), 1,60 (d, 2 H, $J = 12,7$ Hz), 1,44 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 531,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 11136, N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua



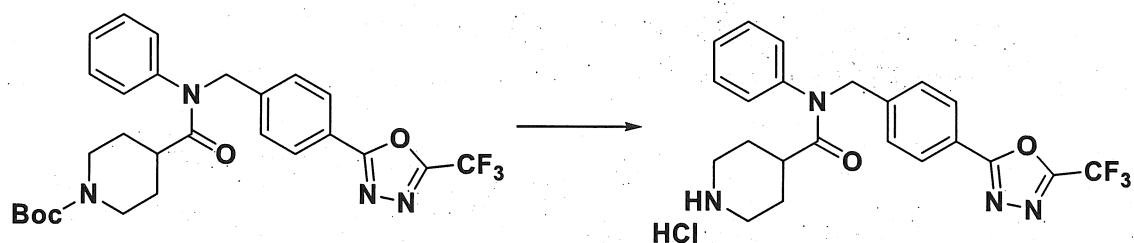
Tert-butyl

3-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)benzyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (1,100 g, 2,189 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 8 được pha loãng trong diclometan (50 ml), và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong etyl axetat, 2,736 ml, 10,945 mmol) được bổ sung vào dung dịch, sau đó hỗn hợp 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 sản phẩm cô đặc được tạo huyền dịch trong dietyl ete (50 ml) và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,920 g, 95,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ 7,96 (dd, 2 H, $J = 45,0, 36,1$ Hz), 7,35 (ddd, 5 H, $J = 40,2, 37,9, 10,0$ Hz), 6,99 (d, 2 H, $J = 77,6$ Hz), 5,12 – 4,80 (m, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,78 (d, 2 H, $J = 25,5$ Hz), 3,30 (d, 1 H, $J = 120,8$ Hz), 2,37 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 403,0 ($\text{M}^+ + 1$).

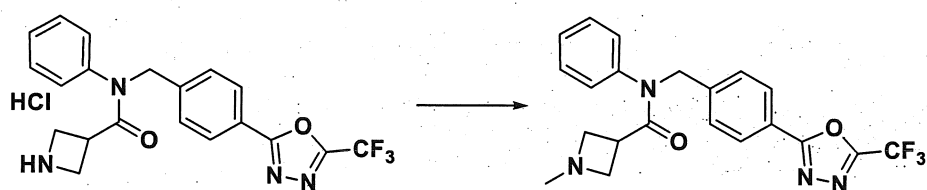
Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 11137, N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit hydroclorua



Tert-butyl 4-(phenyl(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,300 g, 2,450 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 9 được pha loãng trong diclometan (50 ml), và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong etyl axetat, 3,063 ml, 12,251 mmol) được bổ sung vào dung dịch, sau đó hỗn hợp 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 sản phẩm cô đặc được tạo huyền dịch trong dietyl ete (50 ml) và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,080 g, 94,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ 7,91 (dd, 2 H, $J = 103,5, 50,3$ Hz), 7,72 – 7,19 (m, 5 H), 6,95 (s, 2 H), 5,24 – 4,68 (m, 2 H), 4,03 – 3,27 (m, 2 H), 3,04 – 2,64 (m, 2 H), 2,49 (s, 2 H), 2,09 (s, 2 H), 1,78 (d, 2 H, $J = 93,2$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 431,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 11138, 1-metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit



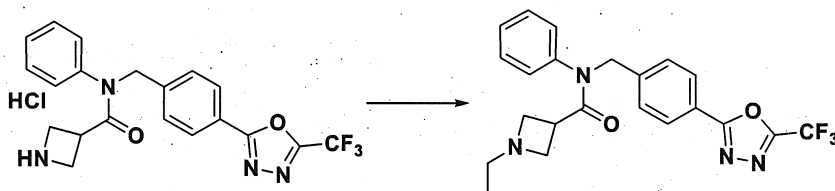
N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,100 g, 0,228 mmol), được tổng hợp ở Ví dụ 10, và formaldehyt (dung dịch 37,00%, 0,025 ml, 0,342 mmol), được pha loãng trong

diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,072 g, 0,342 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,038 g, 40,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,52 – 7,30 (m, 6 H), 6,90 (dd, 2 H, $J = 6,5, 2,8$ Hz), 4,92 (d, 2 H, $J = 19,3$ Hz), 3,51 – 3,14 (m, 5 H), 2,35 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 417,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 11139, 1-etyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit

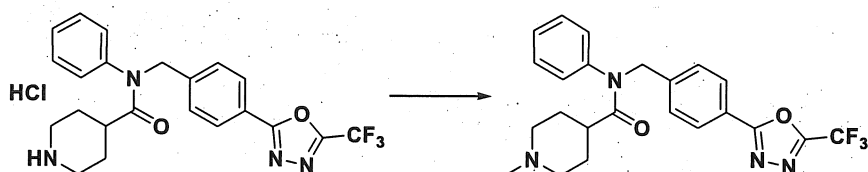
Bước 1: Tổng hợp hợp chất 11139



N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,100 g, 0,228 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 10, và axetaldehyt (0,019 ml, 0,342 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và natri triaxetoborohydrua (0,072 g, 0,342 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 42,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 – 7,97 (m, 2 H), 7,34 (dt, 5 H, $J = 22,3$, 14,0 Hz), 6,95 – 6,83 (m, 2 H), 4,92 (d, 2 H, $J = 19,5$ Hz), 3,55 – 3,08 (m, 5 H), 2,58 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 0,96 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz) ; LRMS (ES) m/z 431,3 ($\text{M}^+ + 1$).

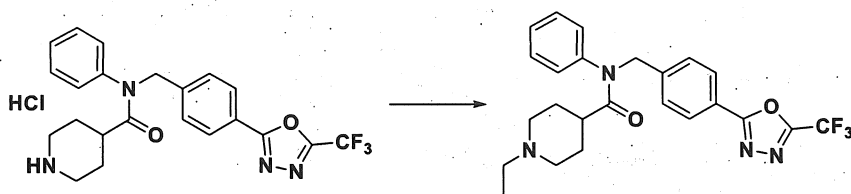
Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 11140, 1-metyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,100 g, 0,214 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,024 ml, 0,321 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và natri triaxetoborohydrua (0,068 g, 0,321 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,072 g, 75,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,43 – 7,30 (m, 5 H), 6,97 (dd, 2 H, $J = 6,4$, 3,2 Hz), 4,94 (s, 2 H), 2,78 (d, 2 H, $J = 113,6$ Hz), 2,16 (dd, 4 H, $J = 68,5$, 23,5 Hz), 1,96 (dt, 3 H, $J = 20,3$, 13,8 Hz), 1,73 (s, 2 H) ; LRMS (ES) m/z 431,3 ($\text{M}^+ + 1$).

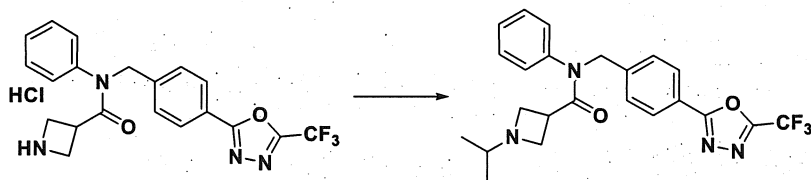
Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 11141, 1-etyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-carboxamit hydrochlorua (0,100 g, 0,214 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và axetaldehyt (0,018 ml, 0,321 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và natri triaxetoborohydrua (0,068 g, 0,321 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 66,2%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,43 – 7,31 (m, 5 H), 6,97 (dd, 2 H, $J = 6,6, 2,9$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,40 (d, 3 H, $J = 75,4$ Hz), 2,02 – 1,66 (m, 6 H), 1,15 (dd, 3 H, $J = 32,3, 25,8$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 459,34 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 11142, 1-isopropyl-N-phenyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-carboxamit

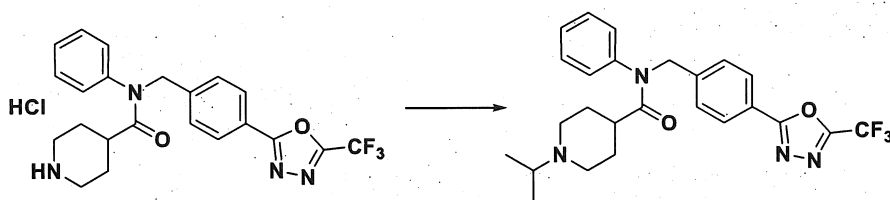


N-phenyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-carboxamit hydrochlorua (0,100 g, 0,228 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 10, và axeton (0,025 ml, 0,342 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và natri triaxetoborohydrua (0,072 g, 0,342 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri

clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,056 g, 55,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,42 – 7,28 (m, 5 H), 6,91 (dd, 2 H, $J = 6,4, 3,1$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,31 (d, 5 H, $J = 21,1$ Hz), 2,50 (s, 1 H), 0,94 (d, 6 H, $J = 6,1$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 445,3 ($\text{M}^+ + 1$).

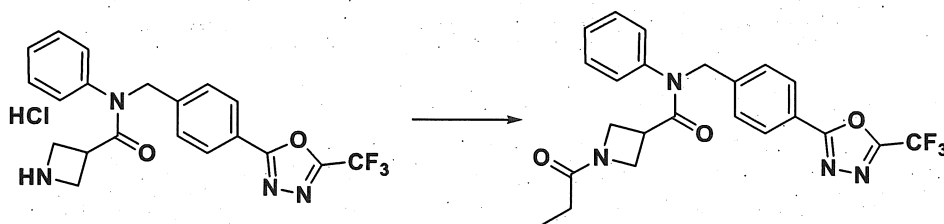
Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 11143, 1-isopropyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,100 g, 0,214 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và axeton (0,024 ml, 0,321 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và natri triaxetoborohydrua (0,068 g, 0,321 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 20,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (dd, 5 H, $J = 7,4, 4,2$ Hz), 6,95 (dd, 2 H, $J = 6,5, 3,1$ Hz), 4,92 (s, 2 H), 3,37 (d, 3 H, $J = 63,0$ Hz), 2,75 (d, 3 H, $J = 67,4$ Hz), 2,22 (s, 1 H), 1,96 (s, 2 H, $J = 30,4$ Hz), 1,25 (s, 6 H, $J = 169,3$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 473,3 ($\text{M}^+ + 1$).

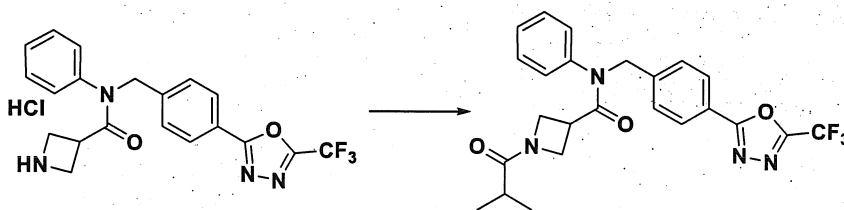
Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 11157, N-phenyl-1-propionyl-N-(4-(5-(triflormetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(triflormetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,182 mmol), được tổng hợp ở ví dụ 10, và N,N-diisopropyletylamin (0,063 ml, 0,365 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,018 ml, 0,201 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,008 g, 9,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,45 – 7,29 (m, 6 H), 6,92 (dd, 2 H, $J = 6,5, 2,8$ Hz), 4,98 (s, 2 H), 4,37 – 4,08 (m, 2 H), 3,79 (d, 2 H, $J = 6,7$ Hz), 3,30 (ddd, 1 H, $J = 15,1, 8,8, 6,4$ Hz), 2,15 – 1,94 (m, 3 H), 1,25 (s, 1 H, $J = 20,0$ Hz), 1,09 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 459,3 ($\text{M}^+ + 1$).

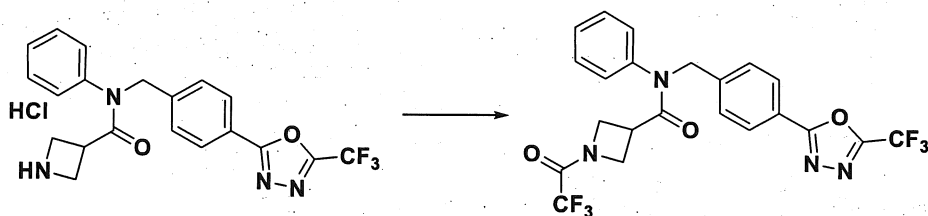
Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 11158, 1-isobutyryl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflormetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,182 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 10, và N,N-diisopropyletylamin (0,063 ml, 0,365 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và isobutyryl clorua (0,021 ml, 0,201 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 29,0%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,45 – 7,28 (m, 5 H), 6,92 (dd, 2 H, *J* = 6,3, 3,2 Hz), 5,04 – 4,87 (m, 2 H), 4,53 – 4,16 (m, 1 H), 3,95 – 3,59 (m, 2 H), 3,36 – 3,20 (m, 1 H), 2,39 (td, 2 H, *J* = 13,6, 6,8 Hz), 1,07 (dd, 6 H, *J* = 16,3, 6,8 Hz); LRMS (ES) *m/z* 473,3 (*M*⁺+1).

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 11159, N-phenyl-1-(2,2,2-trifloaxetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit

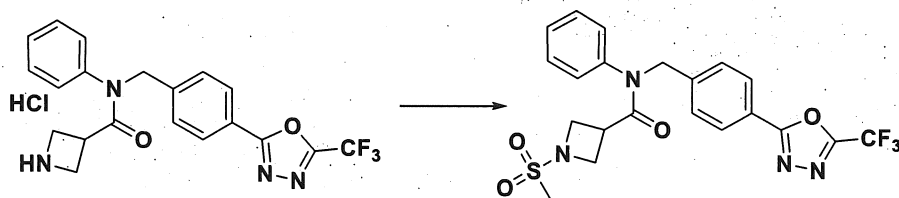


N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,182 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 10, và N,N-diisopropyletylamin (0,063 ml, 0,365 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và 2,2,2-anhydrit trifloaxetic (0,028 ml, 0,201 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và

được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 14,3%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,44 – 7,31 (m, 5 H), 6,96 – 6,83 (m, 2 H), 4,97 (t, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 4,72 – 4,62 (m, 1 H), 4,14 (dt, 2 H, $J = 14,4, 8,2$ Hz), 3,89 – 3,76 (m, 1 H), 3,50 – 3,36 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 499,3 ($M^+ + 1$).

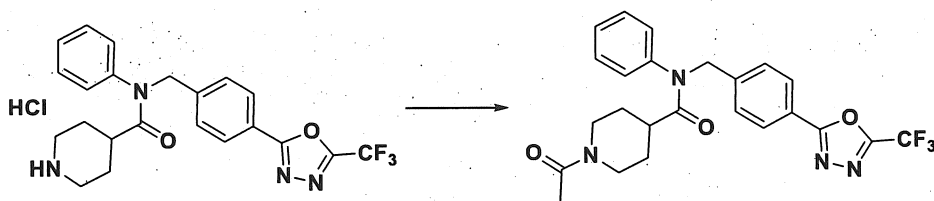
Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 11160, 1-(metylsulfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,182 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 10, và N,N-diisopropyletylamin (0,064 ml, 0,365 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và metansulfonyl clorua (0,016 ml, 0,201 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 20,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 – 7,98 (m, 2 H), 7,43 – 7,31 (m, 5 H), 6,91 (ddd, 2 H, $J = 5,5, 4,6, 2,9$ Hz), 4,96 (s, 2 H), 4,12 (dd, 2 H, $J = 15,2, 7,3$ Hz), 3,72 – 3,62 (m, 2 H), 3,38 – 3,26 (m, 1 H), 2,89 (d, 3 H, $J = 4,0$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 481,2 ($M^+ + 1$).

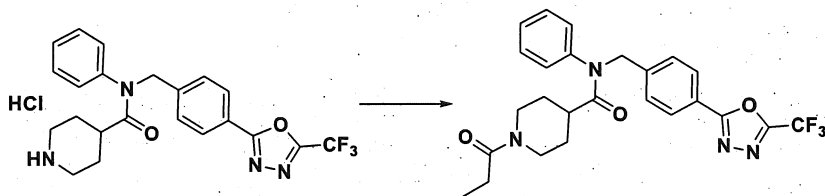
Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 11161, 1-axetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-carboxamid hydroclorua (0,080 g, 0,171 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và N,N-diisopropyletylamin (0,059 ml, 0,343 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và axetyl clorua (0,013 ml, 0,188 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,052 g, 64,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,37 (dd, 5 H, $J = 5,4, 3,0$ Hz), 6,99 (dd, 2 H, $J = 6,6, 2,9$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 4,51 (s, 1 H), 3,77 (s, 1 H), 2,80 (s, 1 H), 2,38 (ddd, 2 H, $J = 30,5, 20,3, 9,3$ Hz), 2,04 (s, 3 H, $J = 9,5, 4,9$ Hz), 1,88 – 1,53 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 473,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 11162, N-phenyl-1-propionyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit

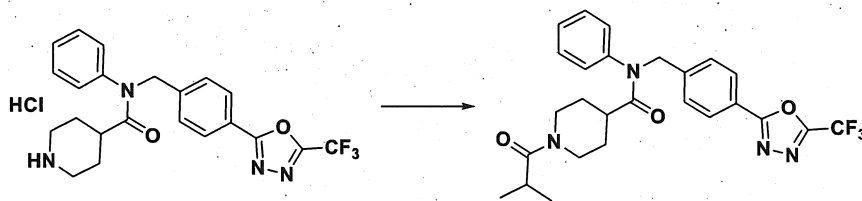


N-phenyl-N-(4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamid hydroclorua (0,080 g, 0,171 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và N,N-diisopropyletylamin (0,059 ml, 0,343 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và propionyl clorua (0,016 ml, 0,188 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ

sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 73,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,37 (dd, 5 H, $J = 5,0, 3,0$ Hz), 6,99 (dd, 2 H, $J = 6,2, 2,6$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 4,51 (s, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 2,36 (ddd, 4 H, $J = 21,9, 14,8, 9,1$ Hz), 1,90 – 1,52 (m, 5 H), 1,12 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz); LRMS (ES) m/z 487,4 ($\text{M}^+ + 1$).

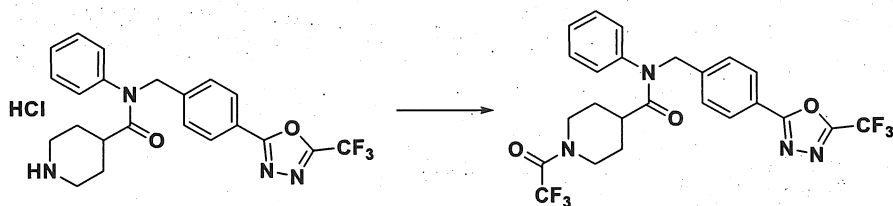
Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 11163, 1-isobutyryl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflormetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(triflormetyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,171 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và N,N-diisopropyletylamin (0,059 ml, 0,343 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và isobutyryl clorua (0,020 ml, 0,188 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,064 g, 74,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,37 (dd, 5 H, $J = 5,3, 3,1$ Hz), 6,99 (dd, 2 H, $J = 6,2, 3,2$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 2,74 (dt, 2 H, $J = 13,4, 6,7$ Hz), 2,48 – 2,26 (m, 2 H), 1,90 – 1,49 (m, 6 H), 1,10 (t, 6 H, $J = 11,3$ Hz); LRMS (ES) m/z 501,3 ($\text{M}^+ + 1$).

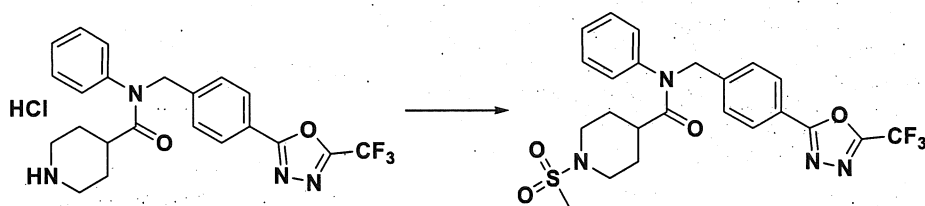
Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 11164, N-phenyl-1-(2,2,2-trifloaxetyl)-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit



N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,171 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và N,N-diisopropyletylamin (0,059 ml, 0,343 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và 2,2,2-anhydrit trifloaxetic (0,027 ml, 0,188 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 67,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,38 (t, 5 H, $J = 7,1$ Hz), 7,05 – 6,87 (m, 2 H), 4,94 (q, 2 H, $J = 14,5$ Hz), 4,42 (d, 1 H, $J = 13,2$ Hz), 3,97 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 2,93 (t, 1 H, $J = 13,1$ Hz), 2,62 (t, 1 H, $J = 12,0$ Hz), 2,50 (dd, 1 H, $J = 12,5, 8,5$ Hz), 1,89 (dd, 2 H, $J = 24,8, 13,1$ Hz), 1,72 (d, 2 H, $J = 14,0$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 527,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 11165, 1-(metylsulfonyl)-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit

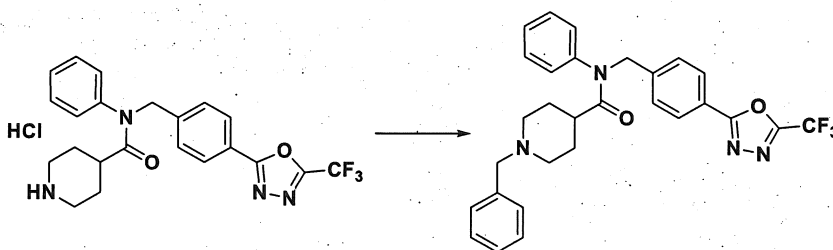


N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,171 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và N,N-diisopropyletylamin (0,060 ml, 0,343 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và metansulfonyl clorua (0,015 ml, 0,188 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 80,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,37 (dd, 5 H, $J = 5,3, 2,8$ Hz), 6,98 (dd, 2 H, $J = 6,3, 2,7$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,80 – 3,62 (m, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,51 (dd, 2 H, $J = 16,4, 7,1$ Hz), 2,38 – 2,22 (m, 1 H), 2,02 – 1,84 (m, 2 H), 1,78 – 1,66 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 509,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất 11166, 1-benzyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp hợp chất 11166

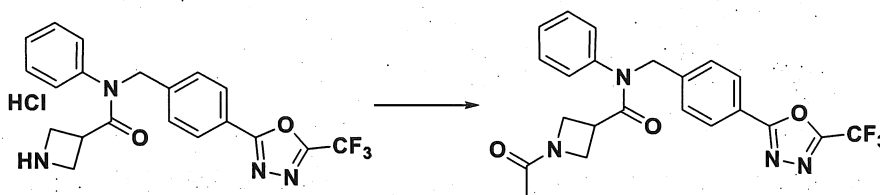


N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)piperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,171 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 11, và N,N-diisopropyletylamin (0,059 ml, 0,343 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và (bromometyl)benzen (0,024 ml, 0,206 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 67,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,44 – 7,24 (m, 10 H), 7,02 – 6,84 (m, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,83 (s, 2 H), 2,17 (s, 1 H), 1,93 (d, 2 H, $J = 10,8$ Hz), 1,64 (d, 5 H, $J = 36,5$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 521,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 28: Tổng hợp hợp chất 11187, N1-axetyl-N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit

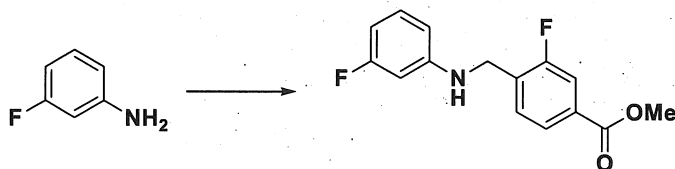


N-phenyl-N-(4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,080 g, 0,182 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 10, và N,N-diisopropyletylamin (0,063 ml, 0,365 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và axetyl clorua (0,014 ml, 0,201 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm; dung dịch etyl axetat 100%/hexan = 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 24,7%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,44 – 7,28 (m, 5 H), 6,91 (dd, 2 H, $J = 6,5, 2,4$ Hz), 4,97 (s, 2 H), 4,44 (s, 1 H), 3,92 (dd, 3 H, $J = 107,3, 55,1$ Hz), 3,29 (ddd, 1 H, $J = 15,2, 8,8, 6,3$ Hz), 1,81 (d, 3 H, $J = 6,8$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 445,3 ($M^+ + 1$).

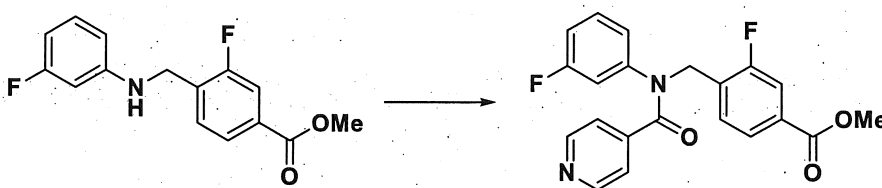
Ví dụ 29: Tổng hợp hợp chất 11188, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-flophenyl)isonicotinamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat



3-Floanilin (0,200 g, 1,800 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (0,445 g, 1,800 mmol) và canxi cacbonat (0,497 g, 3,600 mmol) được pha loãng trong axetonitril (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,324 g, 64,9%) dưới dạng dầu không màu.

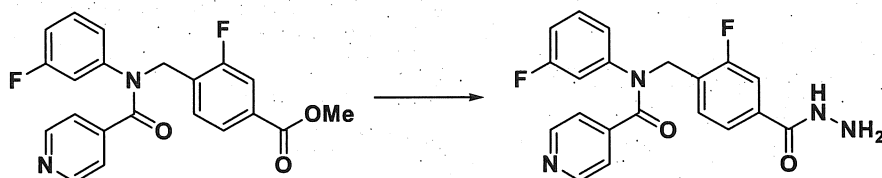
Bước 2: Tổng hợp metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)isonicotinamido)metyl)benzoat



Metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,320 g, 1,154 mmol) được tổng hợp ở bước 1, isonicotinoyl hydroclorua (0,247 g, 1,385 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,398 ml, 2,308 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô

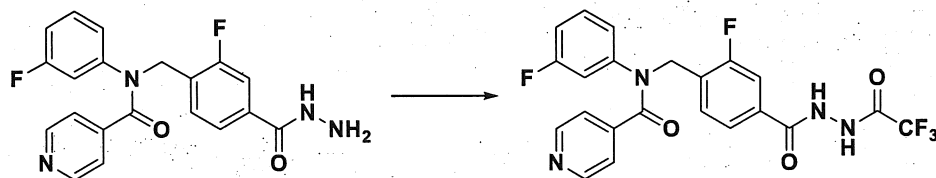
đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,300 g, 68,0%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)isonicotinamit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)isonicotinamido)metyl)benzoat (0,300 g, 0,785 mmol) được tổng hợp ở bước 2, và hydrazin hydrat (0,786 g, 15,692 mmol) được trộn trong etanol (20 ml) và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,250 g, 83,3 %) có dạng chất rắn dạng bột màu vàng.

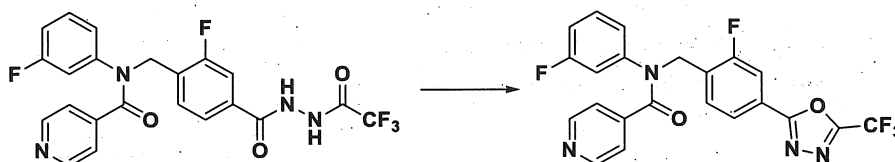
Bước 4: Tổng hợp N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)isonicotinamit



N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)isonicotinamit (0,125 g, 0,327 mmol) được tổng hợp ở bước 3 và trietylamin (0,091 ml, 0,654 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,055 ml, 0,392 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp

được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,145 g, 92,7%) có dạng chất rắn dạng bột màu vàng.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11188

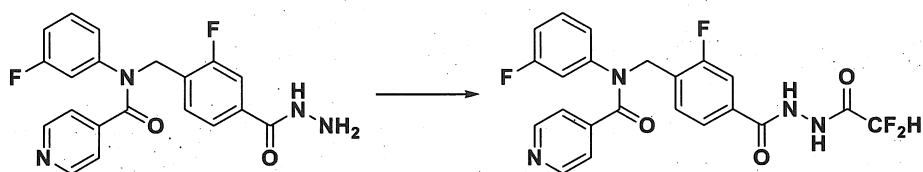


N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)isonicotinamit (0,160 g, 0,334 mmol) được tổng hợp ở bước 4, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,120 g, 0,502 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,058 g, 37,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2 H), 7,91 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,83 – 7,57 (m, 2 H), 7,37 – 7,27 (m, 2 H), 7,17 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 6,3 Hz), 6,94 (td, 1 H, *J* = 8,1, 2,3 Hz), 6,78 – 6,62 (m, 2 H), 5,23 (d, 2 H, *J* = 20,2 Hz); LRMS (ES) *m/z* 461,3 (*M*⁺+1).

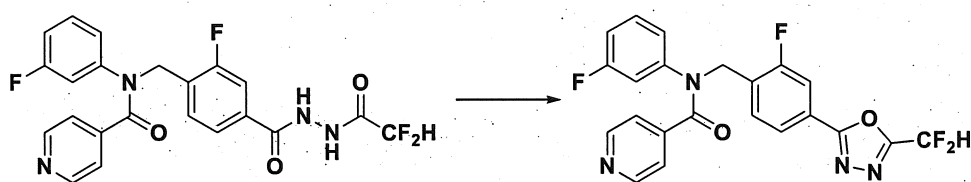
Ví dụ 30: Tổng hợp hợp chất 11189, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)isonicotinamit

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



N-(2-fluoro-4-((2,2-difluoroacetyl)hydrazinyl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)isonicotinamide (0,125 g, 0,327 mmol) được tổng hợp ở ví dụ 29 và triethylamin (0,091 ml, 0,654 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difluoaxetic (0,043 ml, 0,392 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,135 g, 89,7%) có dạng chất rắn dạng bột màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11189

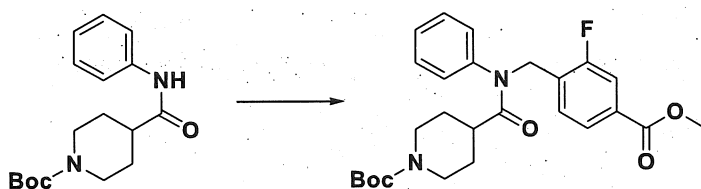


N-(4-(2-(2,2-difluoroacetyl)hydrazin-1-yl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)isonicotinamide (0,160 g, 0,348 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và 1-metoxi-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,124 g, 0,521 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,089 g, 57,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (d, 2 H, $J = 4,8$ Hz), 7,91 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,77 (d, 1 H, $J = 9,9$ Hz), 7,68 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,32 (d, 2 H, $J = 2,9$ Hz), 7,17 (dd, 1 H, $J = 14,7, 7,3$ Hz), 7,05 – 6,83 (m, 2 H), 6,83 – 6,61 (m, 2 H), 5,33 – 5,12 (m, 2 H); LRMS (ES) m/z 442,9 ($\text{M}^+ + 1$).

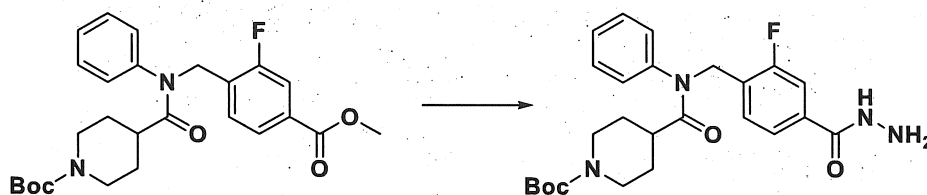
Ví dụ 31: Tổng hợp hợp chất 11200, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((2-flu-4-(metoxycarbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 4-(phenylcacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (2,000 g, 6,571 mmol) được tổng hợp ở bước 1 của ví dụ 9 được pha loãng trong tetrahydrofuran (80 ml), và natri hydrua (60,00%, 0,526 g, 13,141 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch trong khi nhiệt độ được duy trì ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, và methyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat được bổ sung vào (1,948 g, 7,885 mmol), sau đó hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó nước (20 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C , sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,600 g, 84,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((2-flu-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 4-((2-fluoro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)(phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (2,500 g, 5,313 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (5,154 ml, 106,261 mmol) được trộn trong etanol (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Nước được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,400 g, 96,0 %) có dạng chất rắn màu trắng.

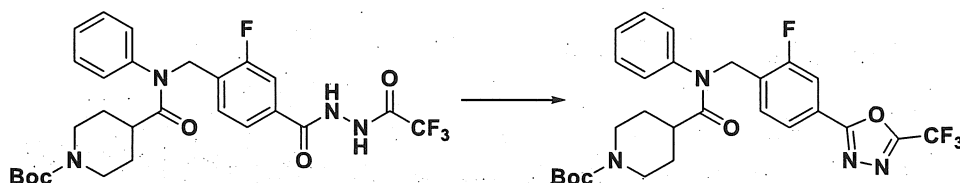
Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-carbonyl)benzyl)(phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-fluoro-4-(hydrazinylcarbonyl)benzyl)(phenyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (1,200 g, 2,550 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,427 ml, 3,060 mmol) được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,390 ml, 2,805 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được

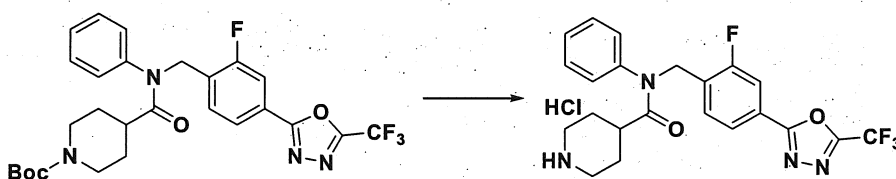
cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,400 g, 96,9%) có dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 4-((2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 4-((2-flu-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,400 g, 2,471 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,883 g, 3,707 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,740 g, 54,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua



Tert-butyl 4-((2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,740 g, 1,349 mmol) được tổng hợp ở bước 4 được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 1,686 ml, 6,745 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc

được tạo huyền dịch trong diethyl ete (50 ml) và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng diethyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,610 g, 93,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

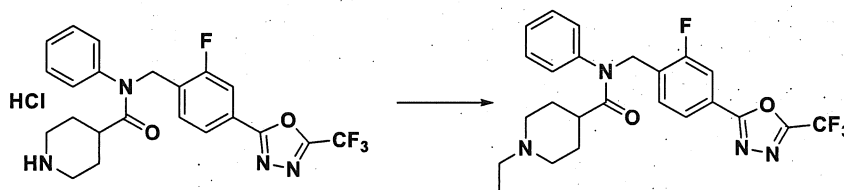
Bước 6: Tổng hợp hợp chất 11200



N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-carboxamid hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol) được tổng hợp ở bước 5, formaldehyt (dung dịch 37% trong nước, 0,012 ml, 0,155 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,033 g, 0,155 mmol) được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 41,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 9,4$ Hz), 7,56 (t, 1 H, $J = 7,0$ Hz), 7,36 (d, 3 H, $J = 12,4$ Hz), 7,03 (t, 2 H, $J = 13,6$ Hz), 5,01 (d, 2 H, $J = 22,8$ Hz), 3,32 – 3,03 (m, 2 H), 2,53 – 2,38 (m, 4 H), 2,03 (dd, 4 H, $J = 43,3, 40,1$ Hz), 1,86 (d, 2 H, $J = 48,6$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 463,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 32: Tổng hợp hợp chất 11201, 1-etyl-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-carboxamid

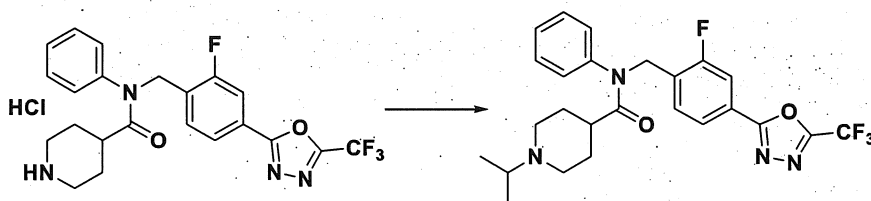


N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-carboxamid hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol) được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ

31, axetaldehyt (0,009 ml, 0,155 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,033 g, 0,155 mmol) được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 50,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 7,71 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (s, 1 H), 7,36 (s, 3 H), 7,01 (d, 2 H, $J = 26,5$ Hz), 5,11 – 4,94 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,77 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,05 – 2,00 (m, 3 H, $J = 57,5$ Hz), 1,22 (d, 3 H, $J = 5,3$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 477,3 ($\text{M}^+ + 1$).

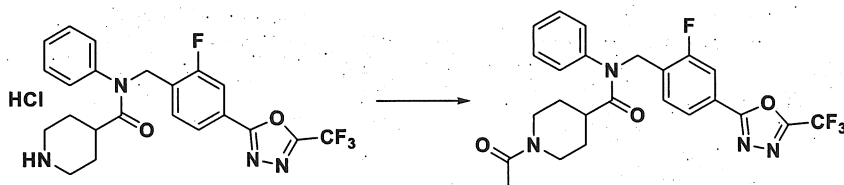
Ví dụ 33: Tổng hợp hợp chất 11202, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-isopropyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol) được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 31, axeton (0,011 ml, 0,155 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,033 g, 0,155 mmol) được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 39,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 7,55 – 7,48 (m, 1 H), 7,40 – 7,33 (m, 3 H), 7,05 – 6,98 (m, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 3,40 (t, 3 H, $J = 58,2$ Hz), 2,78 (d, 2 H, $J = 8,9$ Hz), 2,60 (s, 1 H), 2,11 (d, 2 H, $J = 36,1$ Hz), 2,00 (d, 4 H, $J = 9,5$ Hz), 1,30 (d, 4 H, $J = 5,9$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 491,0 ($\text{M}^+ + 1$).

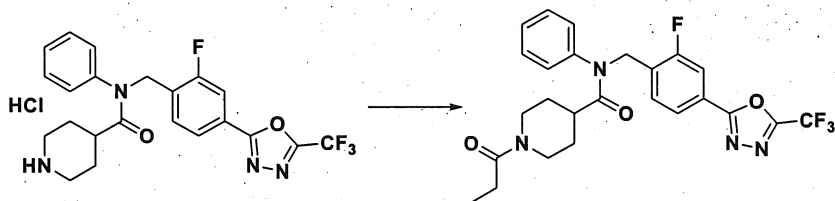
Ví dụ 34: Tổng hợp hợp chất 11203, 1-axetyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 31, và N,N-diisopropyletylamin (0,036 ml, 0,206 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và axetyl clorua (0,008 ml, 0,113 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 63,3%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 9,4$ Hz), 7,62 – 7,55 (m, 1 H), 7,39 (s, 3 H), 7,12 – 7,02 (m, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 4,53 (s, 1 H), 3,79 (s, 1 H), 2,84 (s, 1 H), 2,51 – 2,42 (m, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,06 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz), 1,78 (d, 3 H, $J = 69,3$ Hz); LRMS (ES) m/z 491,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 35: Tổng hợp hợp chất 11204, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-1-propionylpiperidin-4-cacboxamit

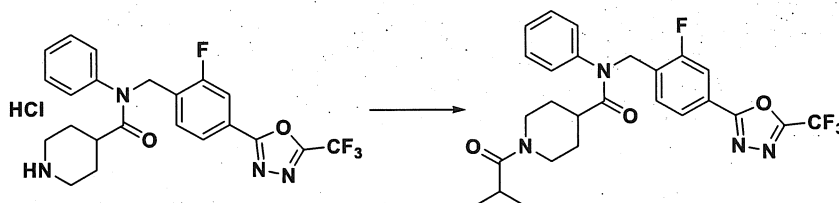


N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 31, và N,N-diisopropyletylamin (0,036 ml, 0,206 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và propionyl clorua (0,010 ml, 0,113 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 57,7%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (t, 1 H, $J = 6,2$ Hz), 7,74 – 7,70 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 7,39 (d, 3 H, $J = 4,5$ Hz), 7,06 (s, 2 H), 5,04 (s, 3 H), 4,54 (s, 1 H), 3,83 (s, 1 H), 2,78 (s, 1 H), 2,31 (s, 4 H), 1,77 (s, 2 H, $J = 67,0$ Hz), 1,19 – 1,02 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 505,3 ($\text{M}^+ + 1$).

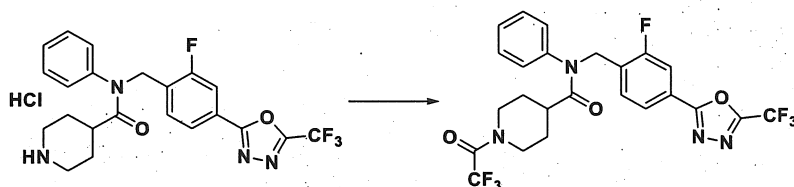
Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất 11205, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-isobutyryl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 31, và N,N-diisopropyletylamin (0,036 ml, 0,206 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và isobutyryl clorua (0,012 ml, 0,113 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 56,1%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (t, 1 H, $J = 11,3$ Hz), 7,58 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,42 – 7,37 (m, 3 H), 7,07 (d, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 5,00 (d, 2 H, $J = 39,7$ Hz), 4,56 (s, 1 H), 4,04 – 3,80 (m, 1 H), 2,94 – 2,66 (m, 2 H), 2,53 – 2,41 (m, 1 H), 2,31 (dt, 1 H, $J = 45,9, 23,1$ Hz), 1,76 (dd, 2 H, $J = 36,0, 30,1$ Hz), 1,10 (d, 8H, $J = 6,8$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 519,5 ($\text{M}^+ + 1$).

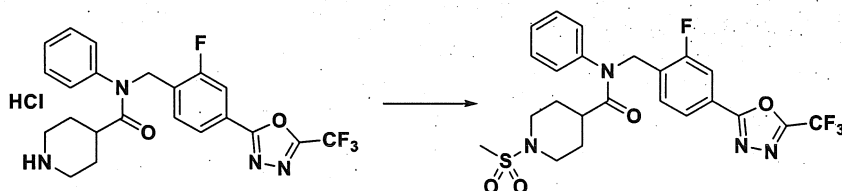
Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất 11206, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-4-cacboxamit



N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 31, và N,N-diisopropyletylamin (0,036 ml, 0,206 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và anhydrit trifloaxetic (0,016 ml, 0,113 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 53,4%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 7,57 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 7,41 (d, 3 H, $J = 5,4$ Hz), 7,07 (d, 2 H, $J = 6,9$ Hz), 5,10 – 4,98 (m, 2 H), 4,43 (d, 1 H, $J = 13,4$ Hz), 3,98 (d, 1 H, $J = 13,8$ Hz), 2,96 (t, 1 H, $J = 12,8$ Hz), 2,74 – 2,58 (m, 1 H), 2,54 (t, 1 H, $J = 10,5$ Hz), 1,96 – 1,81 (m, 2 H), 1,75 (d, 2 H, $J = 13,0$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 545,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 38: Tổng hợp hợp chất 11207, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(metylsulfonyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



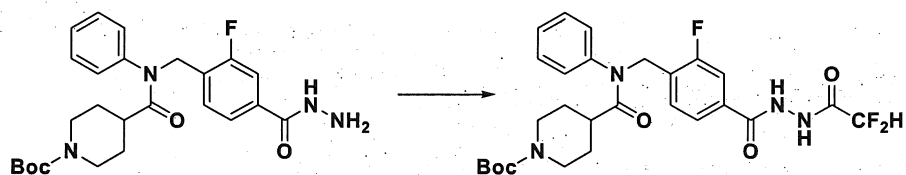
N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,103 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 31, và N,N-diisopropyletylamin (0,036 ml, 0,206 mmol), được pha loãng trong

diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua (0,009 ml, 0,113 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 55,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 9,4$ Hz), 7,58 (t, 1 H, $J = 6,4$ Hz), 7,39 (s, 3 H), 7,06 (d, 2 H, $J = 5,7$ Hz), 5,04 (s, 2 H), 3,74 (d, 2 H, $J = 10,1$ Hz), 2,74 (d, 3 H, $J = 2,1$ Hz), 2,54 (t, 2 H, $J = 11,7$ Hz), 2,36 (dd, 1 H, $J = 10,1, 7,7$ Hz), 1,95 (dd, 2 H, $J = 23,6, 11,6$ Hz), 1,75 (d, 2 H, $J = 13,2$ Hz); LRMS (ES) m/z 527,3 ($\text{M}^+ + 1$).

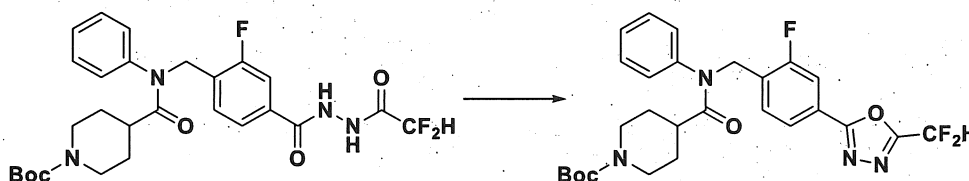
Ví dụ 39: Tổng hợp hợp chất 11208, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat



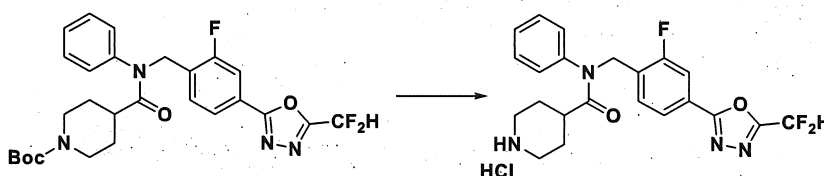
Tert-butyl 4-((2-flo-4-(hydrazinacacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,200 g, 2,550 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 31 và trietylamin (0,427 ml, 3,060 mmol) được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit difloaxetic (0,349 ml, 2,805 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,350 g, 96,5%) có dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat

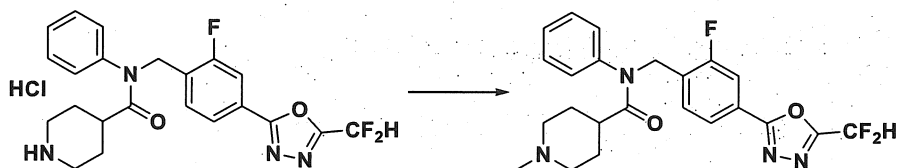


Tert-butyl 4-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (1,350 g, 2,461 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,880 g, 3,691 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,800 g, 61,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua



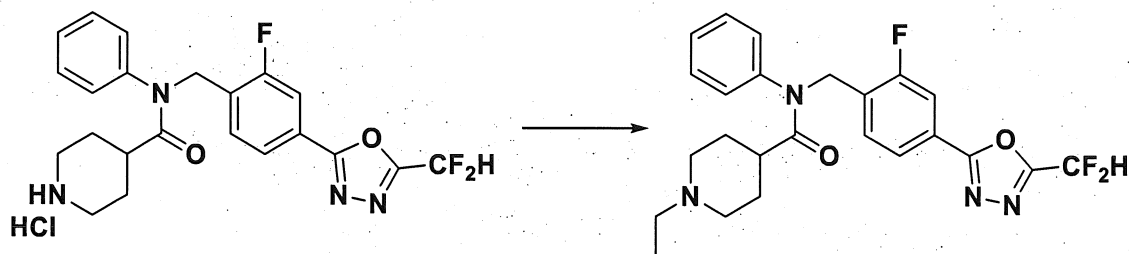
Tert-butyl 4-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,800 g, 1,508 mmol) được tổng hợp ở bước 2 được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 1,885 ml, 7,539 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp, và sản phẩm cô đặc được tạo huyền dịch trong dietyl ete (50 ml) và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,660 g, 93,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11208

N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,107 mmol) được tổng hợp ở bước 3, formaldehyt (dung dịch 37% trong nước, 0,012 ml, 0,161 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,034 g, 0,161 mmol) được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 46,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (t, 1 H, $J = 13,4$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 9,7$ Hz), 7,55 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,41 – 7,33 (m, 3 H), 7,09 – 7,02 (m, 2 H), 6,92 (t, 1 H, $J = 51,7$ Hz), 5,07 – 4,94 (m, 2 H), 3,16 – 3,02 (m, 2 H), 2,38 (s, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,97 (d, 3 H, $J = 9,6$ Hz), 1,81 (d, 3 H, $J = 9,7$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 445,3 ($\text{M}^+ + 1$).

b-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-etyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit

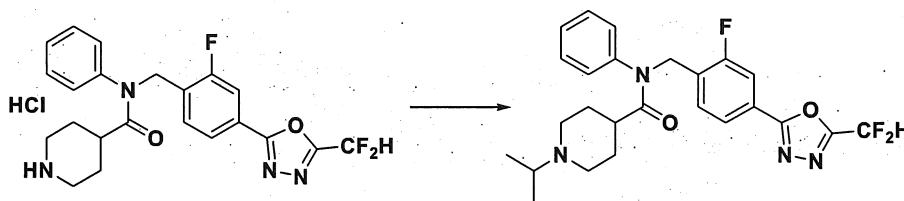


N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,107 mmol) được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, axetaldehyt (0,009 ml, 0,161 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,034 g, 0,161

mmol) được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 50,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, 1 H, $J = 6,0$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 7,52 (s, 1 H), 7,37 (s, 3 H), 7,03 (s, 2 H), 6,88 (d, 1 H, $J = 51,6$ Hz), 5,02 (s, 2 H), 3,48 (d, 2 H, $J = 5,4$ Hz), 3,25 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,50 (s, 2 H), 1,25 (s, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 459,2 ($\text{M}^+ + 1$).

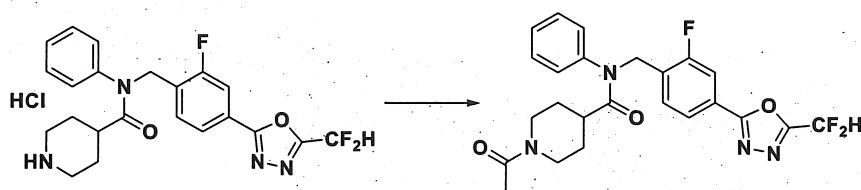
Ví dụ 41: Tổng hợp hợp chất 11210, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-isopropyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydrochlorua (0,050 g, 0,107 mmol) được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, axeton (0,012 ml, 0,161 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,034 g, 0,161 mmol) được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 39,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (t, 1 H, $J = 17,4$ Hz), 7,75 (d, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 7,46 (d, 1 H, $J = 25,1$ Hz), 7,38 (d, 3 H, $J = 2,9$ Hz), 7,01 (d, 2 H, $J = 2,6$ Hz), 6,97 – 6,81 (m, 1 H), 5,08 – 4,98 (m, 2 H), 3,59 (s, 1 H), 3,38 (d, 1 H, $J = 17,5$ Hz), 2,87 (d, 2 H, $J = 199,2$ Hz), 2,30 (d, 3 H, $J = 82,5$ Hz), 1,95 (d, 3 H, $J = 47,9$ Hz), 1,40 (s, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 473,1 ($\text{M}^+ + 1$).

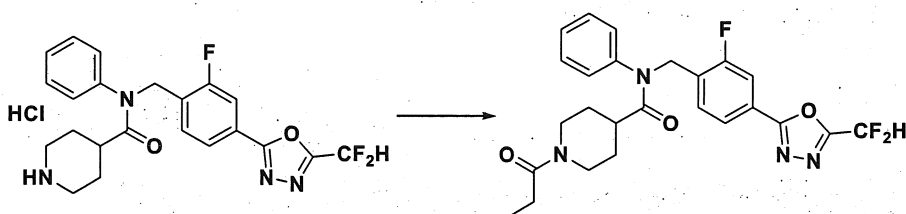
Ví dụ 42: Tổng hợp hợp chất 11211, 1-axetyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,107 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, và N,N-diisopropyletylamin (0,037 ml, 0,214 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và axetyl clorua (0,008 ml, 0,118 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 59,3%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 7,56 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,39 (s, 3 H), 7,06 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 6,92 (t, 1 H, $J = 51,6$ Hz), 5,03 (t, 2 H, $J = 11,0$ Hz), 4,54 (d, 1 H, $J = 11,3$ Hz), 3,75 (t, 1 H, $J = 41,8$ Hz), 2,83 (d, 1 H, $J = 11,1$ Hz), 2,41 (ddd, 3 H, $J = 79,6, 32,3, 14,8$ Hz), 1,85 (d, 2 H, $J = 10,1$ Hz), 1,79 – 1,62 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 473,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 43: Tổng hợp hợp chất 11212, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-1-propionylpiperidin-4-cacboxamit

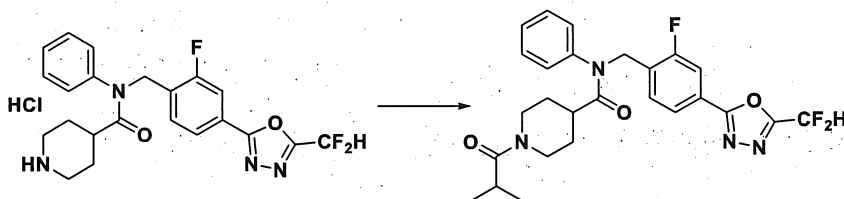


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,107 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, và N,N-diisopropyletylamin (0,037 ml, 0,214 mmol), được pha loãng trong

diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và propionyl clorua (0,010 ml, 0,118 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 57,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 7,56 (t, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 7,39 (d, 3 H, $J = 5,5$ Hz), 7,05 (t, 2 H, $J = 13,9$ Hz), 6,92 (t, 1 H, $J = 51,7$ Hz), 5,02 (d, 3 H, $J = 27,7$ Hz), 4,55 (s, 1 H), 3,92 – 3,68 (m, 1 H), 2,96 – 2,66 (m, 2 H), 2,45 (t, 2 H, $J = 10,5$ Hz), 1,78 (d, 4 H, $J = 56,0$ Hz), 1,13 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 487,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 44: Tổng hợp hợp chất 11213, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-isobutyryl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit

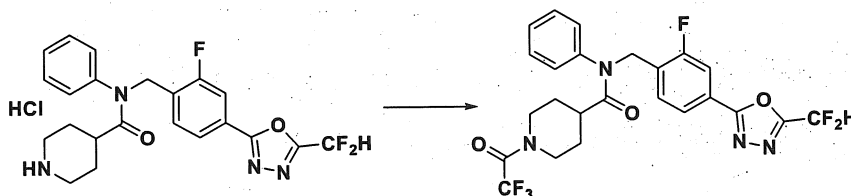


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,107 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, và N,N-diisopropyletylamin (0,037 ml, 0,214 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và isobutyryl clorua (0,012 ml, 0,118 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 56,0%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,90 – 7,82 (m, 1 H), 7,72 (t, 1 H, $J = 10,3$ Hz), 7,56 (d, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 7,39 (d, 3 H, $J = 4,7$ Hz), 7,06 (d, 2 H, $J = 3,0$ Hz), 6,99 – 6,82 (m, 1 H), 5,01 (d, 3 H, $J = 32,5$ Hz), 4,56 (s, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 2,76

(dd, 3 H, $J = 23,9, 18,5$ Hz), 2,46 (d, 2 H, $J = 6,7$ Hz), 2,31 (s, 1 H), 1,82 (s, 1 H), 1,29 – 1,20 (m, 2 H), 1,13 – 1,09 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 501,3 ($M^+ + 1$).

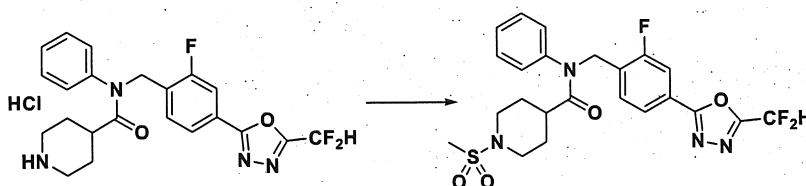
Ví dụ 45: Tổng hợp hợp chất 11214, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-4-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,107 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, và N,N-diisopropyletylamin (0,037 ml, 0,214 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và anhydrit trifloaxetic (0,017 ml, 0,118 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 53,2%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,72 (t, 1 H, $J = 20,1$ Hz), 7,55 (dd, 1 H, $J = 20,6, 13,1$ Hz), 7,42 (dd, 3 H, $J = 16,5, 7,5$ Hz), 7,07 (d, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 7,01 – 6,85 (m, 1 H), 5,04 (q, 2 H, $J = 14,8$ Hz), 4,43 (d, 1 H, $J = 13,5$ Hz), 3,97 (t, 1 H, $J = 24,0$ Hz), 2,96 (t, 1 H, $J = 12,7$ Hz), 2,65 (t, 1 H, $J = 12,3$ Hz), 2,54 (dt, 1 H, $J = 16,1, 7,8$ Hz), 1,97 – 1,83 (m, 2 H), 1,75 (d, 2 H, $J = 13,3$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 527,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 46: Tổng hợp hợp chất 11215, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(metylsulfonyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit

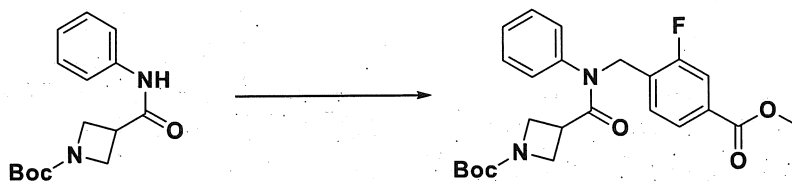


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,107 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, và N,N-diisopropyletylamin (0,037 ml, 0,214 mmol), được pha loãng trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua (0,009 ml, 0,118 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 55,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 9,2$ Hz), 7,56 (t, 1 H, $J = 6,1$ Hz), 7,39 (s, 3 H), 7,06 (s, 2 H), 6,93 (td, 1 H, $J = 51,6, 2,2$ Hz), 5,03 (d, 2 H, $J = 14,7$ Hz), 3,75 (d, 2 H, $J = 9,6$ Hz), 2,74 (d, 3 H, $J = 2,3$ Hz), 2,55 (t, 2 H, $J = 11,7$ Hz), 2,36 (dd, 1 H, $J = 10,0, 7,3$ Hz), 1,95 (dd, 2 H, $J = 23,5, 11,5$ Hz), 1,75 (d, 2 H, $J = 13,3$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 509,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất 11232, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-metyl-N-phenylazetidin-3-cacboxamit

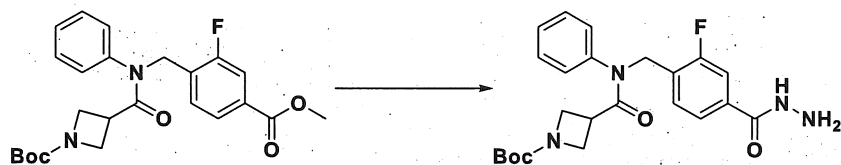
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 3-((2-flo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 3-(phenylcacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (2,000 g, 7,237 mmol) được tổng hợp ở bước 1 của ví dụ 8 được pha loãng trong tetrahydrofuran (80 ml), và natri hydrua (60,00%, 0,579 g, 14,475 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch trong khi nhiệt độ được duy trì ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, và tiếp đó metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat được bổ sung vào (2,146 g, 8,685 mmol), sau đó hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó nước (20 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng

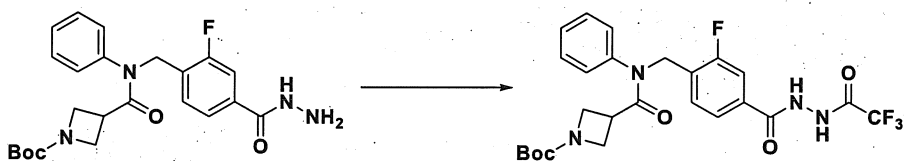
ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,800 g, 87,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 3-((2-fluoro-4-((phenylcyclopropyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat



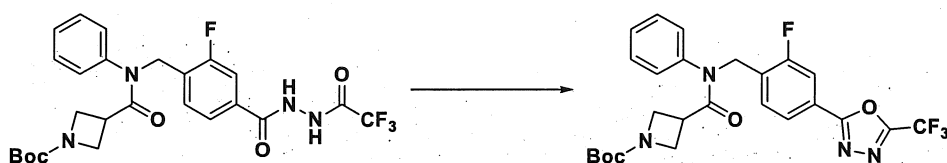
Tert-butyl 3-((2-fluoro-4-((metoxycarbonyl)benzyl)(phenyl)cyclopropyl)azetidin-1-carboxylat (2,500 g, 5,650 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (5,481 ml, 112,997 mmol) được trộn trong etanol (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống 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 để cô đặc, tiếp đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,400 g, 96,0%) có dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 3-((2-fluoro-4-((2-(2,2,2-trifluoroacetyl)hydrazin-1-carbonyl)benzyl)(phenyl)cyclopropyl)azetidin-1-carboxylat



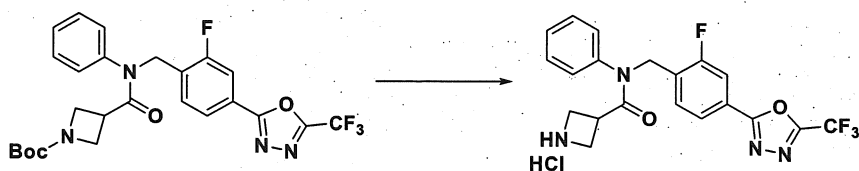
Tert-butyl 3-((2-fluoro-4-((hydrazinacarbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-carboxylat (1,200 g, 2,712 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,454 ml, 3,254 mmol) được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,415 ml, 2,983 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,400 g, 95,9%) có dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 3-((2-fluoro-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-carboxylat



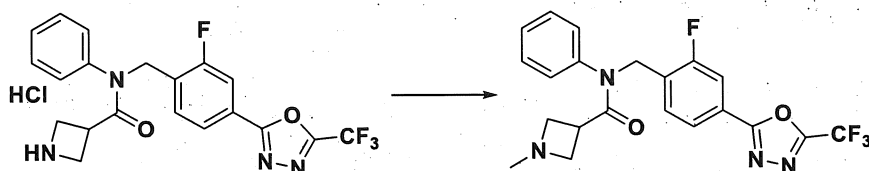
Tert-butyl 3-((2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-carbonyl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-carboxylat (1,400 g, 2,600 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxy-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,929 g, 3,900 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (100 ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,800 g, 59,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp N-(2-fluoro-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-carboxamit hydroclorua



Tert-butyl 3-((2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-carboxylat (0,800 g, 1,537 mmol) được tổng hợp ở bước 4 được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 1,921 ml, 7,685 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tạo huyền dịch trong dietyl ete (50 ml) và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,600 g, 85,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

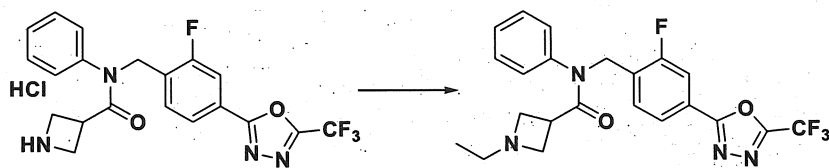
Bước 6: Tổng hợp hợp chất 11232



N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-carboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5, và formaldehyt (dung dịch 37,00%, 0,012 ml, 0,164 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,017 g, 35,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,92 – 7,84 (m, 1 H), 7,73 (t, 1 H, $J = 15,4$ Hz), 7,60 – 7,51 (m, 1 H), 7,37 (d, 3 H, $J = 14,7$ Hz), 6,93 (dd, 2 H, $J = 32,2, 3,1$ Hz), 5,11 – 5,00 (m, 2 H), 3,84 – 3,58 (m, 4 H), 3,49 – 3,40 (m, 1 H), 2,66 – 2,51 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 435,2 ($\text{M}^+ + 1$).

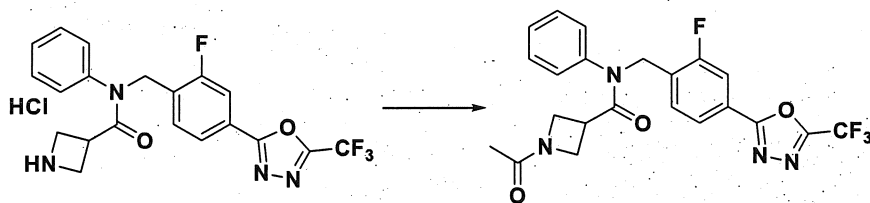
Ví dụ 48: Tổng hợp hợp chất 11233, 1-etyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit



N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 47, và axetaldehyt (0,009 ml, 0,164 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 30,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,88 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 7,72 (t, 1 H, $J = 15,3$ Hz), 7,58 (t, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 7,40 (d, 3 H, $J = 39,7$ Hz), 6,96 (t, 2 H, $J = 20,0$ Hz), 5,11 – 4,95 (m, 2 H), 3,40 (d, 5 H, $J = 67,9$ Hz), 2,62 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 0,95 (d, 3 H, $J = 71,5$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 449,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 49: Tổng hợp hợp chất 11234, 1-axetyl-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit

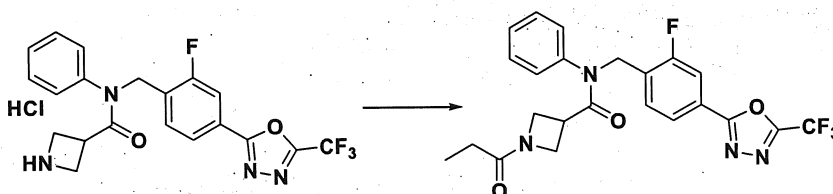


N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ

47, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và axetyl clorua (0,009 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; diclometan/metanol = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,027 g, 53,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,94 – 7,83 (m, 1 H), 7,75 (t, 1 H, $J = 9,4$ Hz), 7,62 – 7,54 (m, 1 H), 7,39 (s, 3 H), 6,99 (d, 2 H, $J = 5,4$ Hz), 5,08 (s, 2 H), 4,47 (t, 1 H, $J = 7,0$ Hz), 4,08 – 4,01 (m, 1 H), 3,94 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 3,70 (t, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 3,38 – 3,27 (m, 1 H), 1,84 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 463,3 ($\text{M}^+ + 1$).

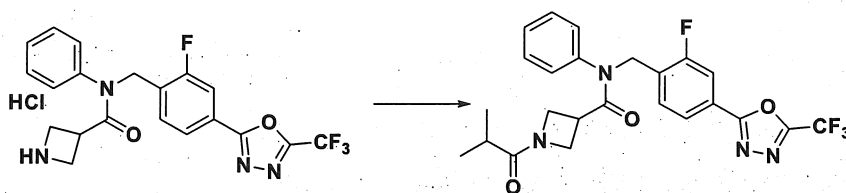
Ví dụ 50: Tổng hợp hợp chất 11235, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenyl-1-propionylazetidin-3-cacboxamit



N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 47, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và propionyl clorua (0,011 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 23,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 23,0, 10,1$ Hz), 7,75 (d, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 7,61 (dt, 1 H, $J = 15,0, 7,6$ Hz), 7,44 – 7,34 (m, 3 H), 7,00 (d, 2 H, $J = 5,7$ Hz), 5,13 – 5,02 (m, 2 H), 4,41 (d, 1 H, $J = 76,8$ Hz), 3,92 (dd, 2 H, $J = 97,6, 59,0$ Hz), 3,69 (dd, 1 H, $J = 59,2, 21,2$ Hz), 3,40 – 3,28 (m, 1 H), 2,11 (d, 2 H, $J = 51,5$ Hz), 1,13 – 1,05 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 477,2 ($\text{M}^+ + 1$).

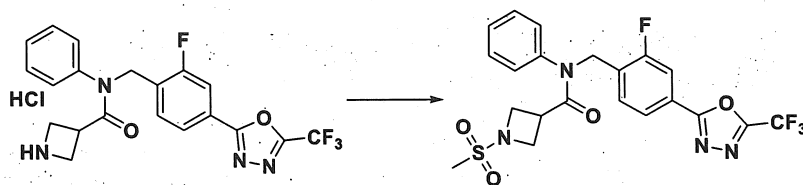
Ví dụ 51: Tổng hợp hợp chất 11236, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-isobutyryl-N-phenylazetidin-3-cacboxamit



N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 47, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và isobutyryl clorua (0,013 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 67,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,87 (t, 1 H, $J = 10,4$ Hz), 7,74 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 7,61 (dt, 1 H, $J = 29,5, 7,6$ Hz), 7,45 – 7,33 (m, 3 H), 6,98 (dd, 2 H, $J = 28,1, 7,6$ Hz), 5,15 – 4,97 (m, 2 H), 4,38 (dd, 1 H, $J = 60,8, 56,4$ Hz), 4,14 – 3,57 (m, 3 H), 3,39 – 3,28 (m, 1 H), 2,45 – 2,32 (m, 1 H), 1,07 (s, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 491,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 52: Tổng hợp hợp chất 11237, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(metansulfonyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit



N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylazetidin-3-carboxamide hydrochloride (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 47, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua (0,009 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 47,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,89 (t, 1 H, $J = 9,1$ Hz), 7,75 (d, 1 H, $J = 9,4$ Hz), 7,57 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,40 (d, 3 H, $J = 1,5$ Hz), 6,98 (d, 2 H, $J = 3,7$ Hz), 5,08 (s, 2 H), 4,13 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 3,70 (t, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 3,36 (p, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 2,91 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 499,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 53: Tổng hợp hợp chất 11238, N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-N-phenylazetidin-3-cacboxamit

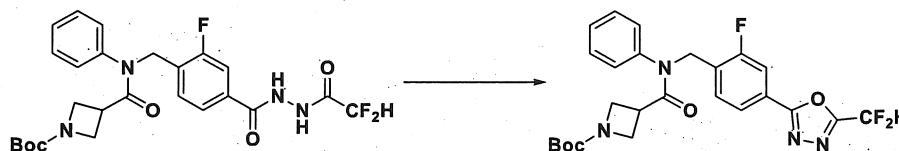
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 3-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 3-((2-fluoro-4-(hydrazinylcarbonyl)benzyl)(phenyl)carbamoyl)azetidine-1-carboxylate (1,200 g, 2,712 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 47 và triethylamin (0,454 ml, 3,254

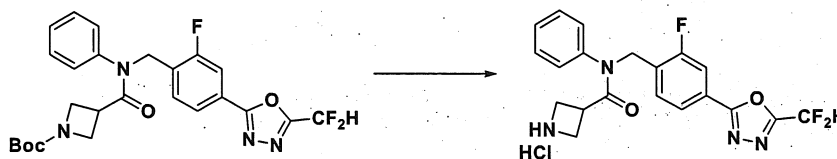
mmol) được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit difloaxetic (0,371 ml, 2,983 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,400 g, 99,2%) có dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 3-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



Tert-butyl 3-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (1,400 g, 2,690 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và 1-metoxy-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,961 g, 4,035 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (100 ml), và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 10-30%) để thu được hợp chất mong muốn (0,700 g, 51,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

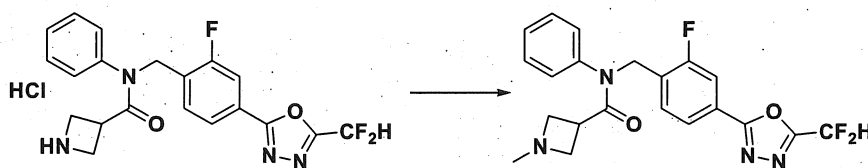
Bước 3: Tổng hợp N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua



Tert-butyl 3-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(phenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (0,700 g, 1,393 mmol) được

tổng hợp ở bước 2 được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 1,741 ml, 6,965 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tạo huyền dịch trong dietyl ete (50 ml) và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,600 g, 98,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

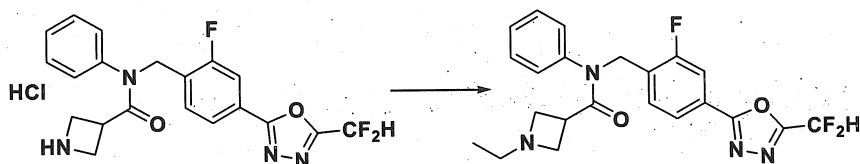
Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11238



N-(4-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3, và formaldehyt (dung dịch 37,00 % trong nước, 0,013 ml, 0,171 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,036 g, 0,171 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 21,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,88 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 7,61 – 7,53 (m, 1 H), 7,35 (t, 3 H, $J = 9,7$ Hz), 7,15 (d, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 6,97 (dd, 2 H, $J = 29,0, 22,5$ Hz), 5,11 – 4,97 (m, 2 H), 3,24 (dd, 4 H, $J = 67,4, 30,6$ Hz), 2,32 (s, 3 H), 2,00 – 1,68 (m, 1 H); **LRMS** (ES) m/z 417,3 ($\text{M}^+ + 1$).

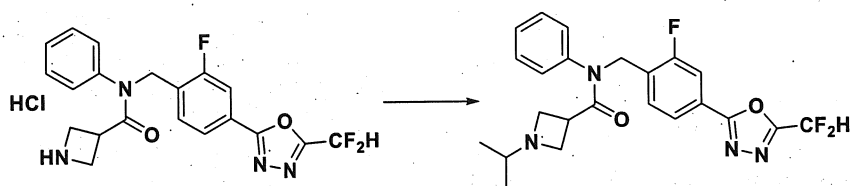
Ví dụ 54: Tổng hợp hợp chất 11239, N-(4-(5-(difluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-etyl-N-phenylazetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-N-phenylazetidin-3-carboxamid hydroclorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 53, và axetaldehyt (0,010 ml, 0,171 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,036 g, 0,171 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,017 g, 34,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,91 – 7,83 (m, 1 H), 7,74 (d, 1 H, $J = 9,7$ Hz), 7,57 – 7,49 (m, 1 H), 7,44 – 7,34 (m, 3 H), 7,02 – 6,83 (m, 3 H), 5,10 – 4,99 (m, 2 H), 3,71 – 3,59 (m, 2 H), 3,52 (dd, 2 H, $J = 19,3, 11,2$ Hz), 3,49 – 3,37 (m, 1 H), 2,84 – 2,72 (m, 2 H), 1,13 – 1,00 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 431,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 55: Tổng hợp hợp chất 11240, N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-isopropyl-N-phenylazetidin-3-carboxamid

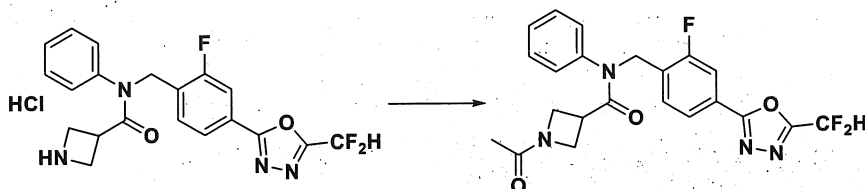


N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-N-phenylazetidin-3-carboxamid hydroclorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 53, và axeton (0,013 ml, 0,171 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,036 g, 0,171 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu

cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 49,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,92 – 7,82 (m, 1 H), 7,73 (t, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,54 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,38 (d, 3 H, $J = 5,3$ Hz), 7,04 – 6,82 (m, 3 H), 5,03 (d, 2 H, $J = 21,2$ Hz), 3,63 – 3,34 (m, 5 H), 2,80 – 2,67 (m, 1 H), 1,03 (t, 6 H, $J = 7,8$ Hz); LRMS (ES) m/z 445,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 56: Tổng hợp hợp chất 11241, 1-axetyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit

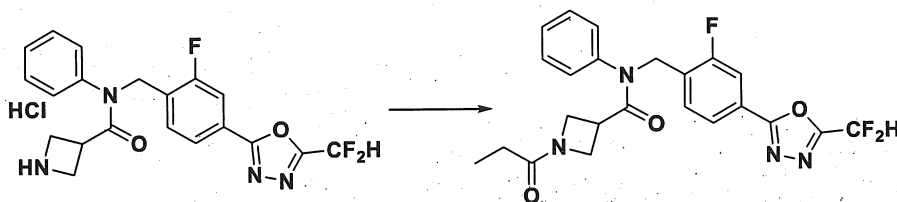


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 53, và N,N-diisopropyletylamin (0,039 ml, 0,228 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và axetyl clorua (0,009 ml, 0,125 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 27,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,88 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,73 (t, 1 H, $J = 12,4$ Hz), 7,58 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,39 (d, 3 H, $J = 5,2$ Hz), 7,01 – 6,82 (m, 3 H), 5,10 – 5,05 (m, 2 H), 4,48 (t, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 4,09 – 4,01 (m, 1 H), 3,94 (t, 1 H, $J =$

8,3 Hz), 3,70 (t, 1 H, $J = 9,3$ Hz), 3,36 – 3,27 (m, 1 H), 1,50 – 1,43 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 445,3 ($M^+ + 1$).

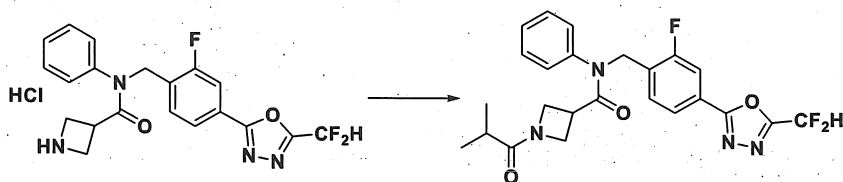
Ví dụ 57: Tổng hợp hợp chất 11242, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-1-propionylazetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 53, và N,N-diisopropyletylamin (0,039 ml, 0,228 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và propionyl clorua (0,011 ml, 0,125 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,017 g, 32,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,88 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,74 (d, 1 H, $J = 9,7$ Hz), 7,57 (dd, 1 H, $J = 19,2, 11,7$ Hz), 7,40 (dd, 3 H, $J = 16,9, 7,9$ Hz), 7,03 – 6,83 (m, 3 H), 5,08 (s, 2 H), 4,56 – 4,32 (m, 1 H), 4,03 (ddd, 4 H, $J = 153,6, 33,8, 26,6$ Hz), 3,36 – 3,28 (m, 1 H), 2,89 – 2,80 (m, 1 H), 2,07 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 1,10 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz); LRMS (ES) m/z 459,3 ($M^+ + 1$).

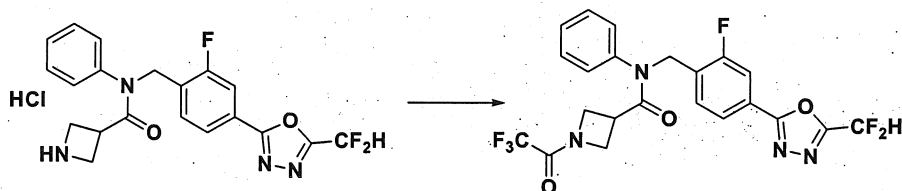
Ví dụ 58: Tổng hợp hợp chất 11243, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-isobutyryl-N-phenylazetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-carboxamit hydrochlorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 53, và N,N-diisopropyletylamin (0,039 ml, 0,228 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và isobutyryl clorua (0,013 ml, 0,125 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 42,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,88 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,2$ Hz), 7,74 (dd, 1 H, $J = 9,7, 1,1$ Hz), 7,61 – 7,54 (m, 1 H), 7,39 (dt, 3 H, $J = 11,8, 4,2$ Hz), 7,02 – 6,83 (m, 3 H), 5,14 – 4,97 (m, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,00 (d, 2 H, $J = 56,0$ Hz), 3,74 – 3,61 (m, 1 H), 3,38 – 3,24 (m, 1 H), 2,43 – 2,34 (m, 1 H), 1,07 (d, 6 H, $J = 25,4$ Hz); LRMS (ES) m/z 473,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 59: Tổng hợp hợp chất 11244, N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenyl-1-(2,2,2-trifloaxetyl)azetidin-3-cacboxamit

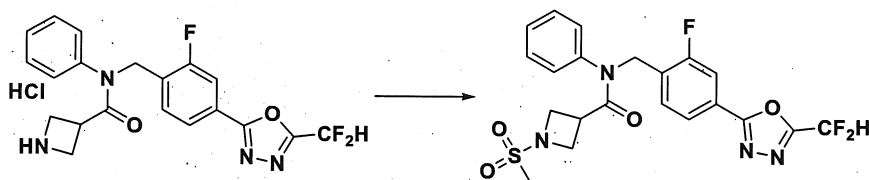


N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-carboxamit hydrochlorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 53, và N,N-diisopropyletylamin (0,039 ml, 0,228 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và 2,2,2-anhydrit trifloaxetic (0,018 ml, 0,125

mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometan = 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,005 g, 8,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 7,89 (d, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 7,76 (d, 1 H, *J* = 9,6 Hz), 7,57 (dd, 1 H, *J* = 15,6, 8,0 Hz), 7,42 (d, 3 H, *J* = 3,2 Hz), 7,02 – 6,83 (m, 3 H), 5,13 – 5,07 (m, 2 H), 4,74 – 4,67 (m, 1 H), 4,30 – 4,24 (m, 1 H), 4,19 (t, 1 H, *J* = 9,1 Hz), 3,87 (t, 1 H, *J* = 9,8 Hz), 3,47 (dt, 1 H, *J* = 22,3, 7,9 Hz); LRMS (ES) *m/z* 499,1 (M⁺+1).

Ví dụ 60: Tổng hợp hợp chất 11245, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(metylsulfonyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit

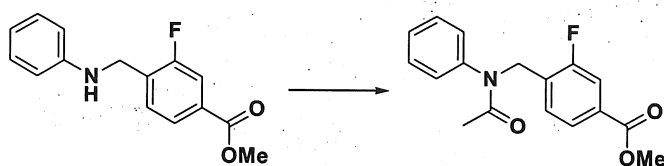


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylazetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,114 mmol), được tổng hợp ở bước 3 của Ví dụ 53, và N,N-diisopropyletylamin (0,040 ml, 0,228 mmol), được pha loãng trong diclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua (0,010 ml, 0,125 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclorometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 23,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 700 MHz) δ 7,88 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,75 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 7,55 (dd, 1 H, $J = 18,1, 10,7$ Hz), 7,40 (d, 3 H, $J = 1,6$ Hz), 7,02 – 6,84 (m, 3 H), 5,07 (d, 2 H, $J = 14,4$ Hz), 4,14 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 3,71 (t, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 3,39 – 3,32 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 481,2 ($\text{M}^+ + 1$).

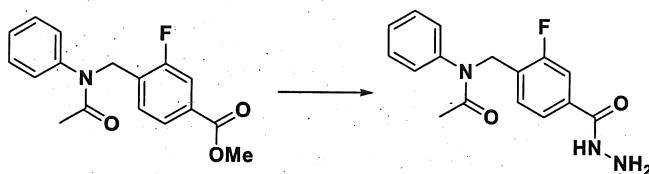
Ví dụ 61: Tổng hợp hợp chất 11246, N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylaxetamit

Bước 1: Tổng hợp methyl 3-flo-4-((N-phenylaxetamido)metyl)benzoat



Metyl 3-flo-4-((phenylamino)metyl)benzoat (0,150 g, 0,579 mmol) và N,N-diisopropylamin (0,199 ml, 1,157 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và axetyl clorua (0,045 ml, 0,636 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,158 g, 90,6%) dưới dạng dầu không màu.

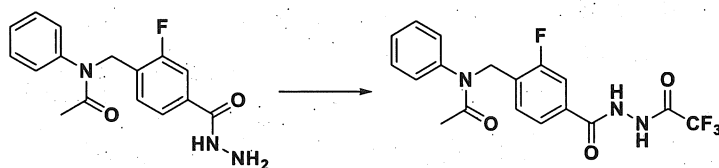
Bước 2: Tổng hợp N-(2-flo-4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)-N-phenylaxetamit



Metyl 3-flo-4-((N-phenylaxetamido)metyl)benzoat (0,158 g, 0,524 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và nitor monooxit (0,495 ml, 10,487 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản

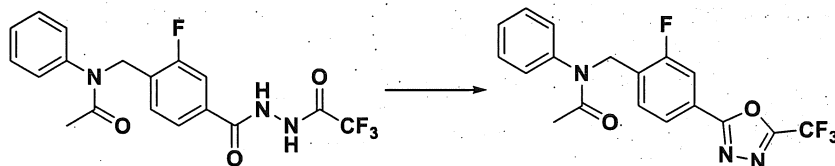
ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 94,9%) có dạng dầu không màu.

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



N-(2-flo-4-(hydrazinacacbonyl)benzyl)-N-phenylaxetamit (0,075 g, 0,249 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và trietylamin (0,069 ml, 0,498 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,042 ml, 0,299 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,090 g, 91,0%) có dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11246



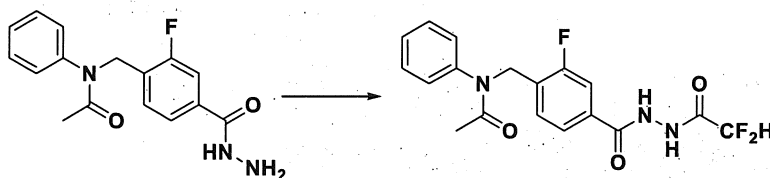
N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)-N-phenylaxetamit (0,090 g, 0,227 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,081 g, 0,340 mmol) được trộn với diclometan (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ

vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,004 g, 4,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,84 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,68 (dd, 1 H, $J = 9,7, 1,4$ Hz), 7,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,36 – 7,28 (m, 3 H), 7,05 (dd, 2 H, $J = 7,9, 1,4$ Hz), 5,03 (s, 2 H), 1,91 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 380,2 ($\text{M}^+ + 1$).

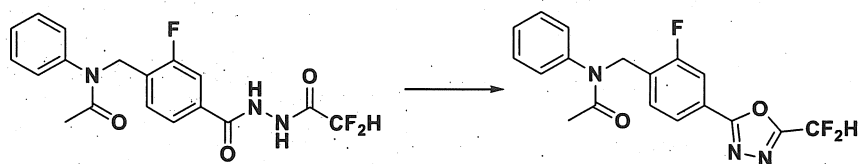
Ví dụ 62: Tổng hợp hợp chất 11247, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylaxetamit

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



N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-phenylaxetamit (0,075 g, 0,249 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 61, và triethylamin (0,069 ml, 0,498 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,032 ml, 0,299 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,093 g, 98,5%) có dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11247

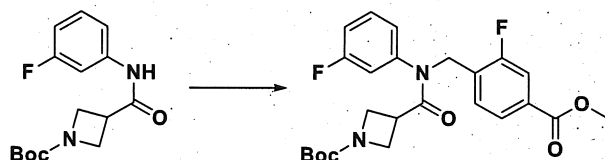


N-(4-(2-(2,2-difluoroacetyl)hydrazin-1-yl)-2-fluorobenzyl)-N-phenylacetamide (0,093 g, 0,245 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonyl-metanimidat (Chất phản ứng Burgess, 0,088 g, 0,368 mmol) được trộn trong diclometan (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,005 g, 5,6 %) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,84 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1 H), 7,69 (dd, $J = 9,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,30 (m, 3 H), 7,06 - 7,03 (m, 2 H), 6,90 (t, $J = 48,6$ Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 1,93 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 362,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 63: Tổng hợp hợp chất 11325, N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-1-methylazetidin-3-carboxamid

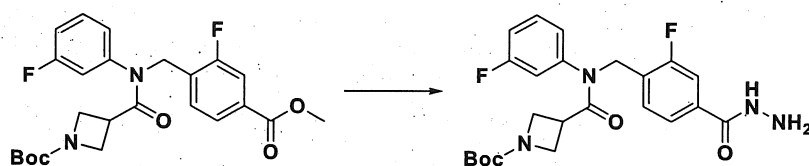
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 3-((2-fluoro-4-(methoxycarbonyl)benzyl)(3-fluorophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-((3-fluorophenyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (0,550 g, 1,869 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (80 ml), và natri hydrua (60,00%, 0,149 g, 3,737 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch trong khi nhiệt độ được duy

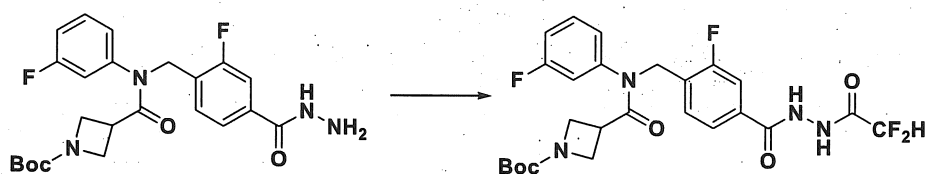
trì ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, và tiếp đó methyl 4-(bromomethyl)-3-flobenzoat (0,508 g, 2,056 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 12 giờ, và được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước (20 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,700 g, 81,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 3-((2-flo-4-(hydrazinacarbonyl)benzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



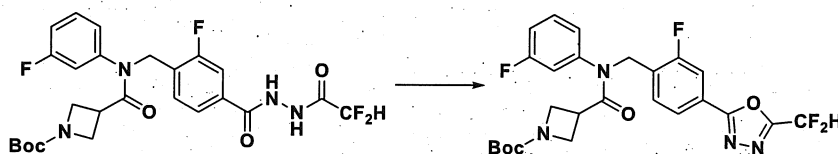
Tert-butyl 3-((2-flo-4-(metoxycarbonyl)benzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (0,700 g, 1,520 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (1,475 ml, 30,403 mmol) được trộn trong etanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống 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 để cô đặc, tiếp đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,600 g, 85,7 %) có dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 3-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



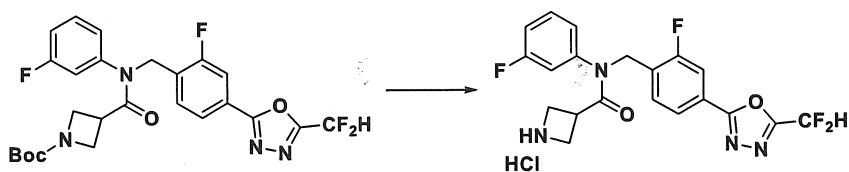
Tert-butyl 3-((2-flo-4-(hydrazinacabonyl)benzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (0,600 g, 1,303 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,218 ml, 1,564 mmol) được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit difloaxetic (0,178 ml, 1,433 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,600 g, 85,5%) có dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 3-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat



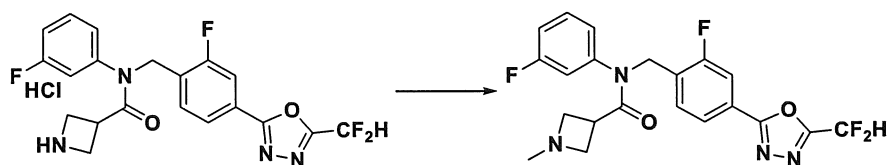
Tert-butyl 3-((4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cabonyl)-2-flobenzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (0,600 g, 1,114 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,398 g, 1,671 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (15 ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,500 g, 86,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua



Tert-butyl 3-((4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)(3-flophenyl)cacbamoyl)azetidin-1-cacboxylat (0,500 g, 0,961 mmol) được tổng hợp ở bước 4 được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 1,201 ml, 4,803 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tạo huyền dịch trong dietyl ete (50 ml) và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,430 g, 98,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất 11325

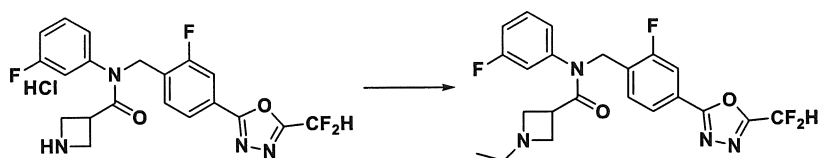


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5, và formaldehyt (dung dịch 37,00% trong nước, 0,012 ml, 0,164 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột

4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,007 g, 14,7%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,74 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,5$ Hz), 7,53 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (td, 1 H, $J = 8,2, 6,4$ Hz), 7,09 (td, 1 H, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 6,93 (dd, 1 H, $J = 68,9, 34,4$ Hz), 6,76 – 6,66 (m, 2 H), 4,99 (d, 2 H, $J = 19,7$ Hz), 3,60 (dd, 2 H, $J = 18,8, 10,8$ Hz), 3,46 (t, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 3,35 (dt, 1 H, $J = 16,2, 8,1$ Hz), 2,44 (d, 3 H, $J = 13,4$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 435,2 (M^++1).

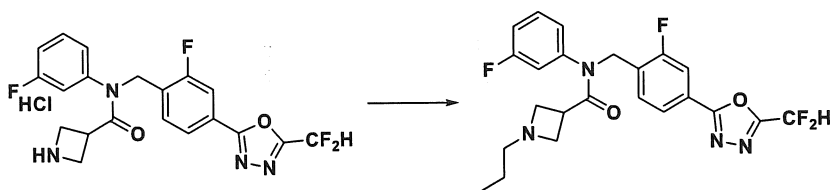
Ví dụ 64: Tổng hợp hợp chất 11326, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-etyl-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và axetaldehyt (0,009 ml, 0,164 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,007 g, 14,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,73 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,5$ Hz), 7,54 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,33 (td, 1 H, $J = 8,1, 6,4$ Hz), 7,08 (td, 1 H, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 6,93 (dd, 1 H, $J = 69,2, 34,1$ Hz), 6,78 – 6,69 (m, 2 H), 4,99 (d, 2 H, $J = 19,8$ Hz), 3,50 – 3,18 (m, 5 H), 2,59 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 0,96 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 449,3 (M^++1).

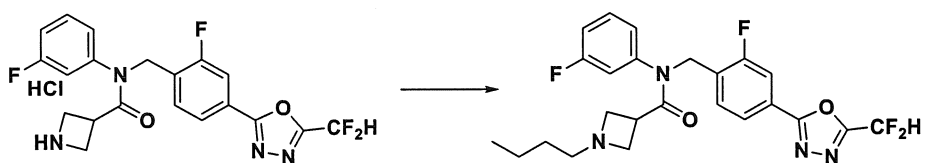
Ví dụ 65: Tổng hợp hợp chất 11327, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-1-propylazetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và propionaldehyt (0,010 g, 0,164 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,017 g, 33,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,72 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,5$ Hz), 7,51 (dd, 1 H, $J = 15,7, 8,0$ Hz), 7,32 (tt, 1 H, $J = 11,9, 5,9$ Hz), 7,07 (td, 1 H, $J = 8,1, 2,1$ Hz), 6,90 (dd, 1 H, $J = 58,6, 44,7$ Hz), 6,77 – 6,68 (m, 2 H), 4,99 (d, 2 H, $J = 16,3$ Hz), 3,61 – 3,47 (m, 2 H), 3,47 – 3,31 (m, 3 H), 2,57 (dd, 2 H, $J = 18,4, 10,5$ Hz), 1,39 (dq, 2 H, $J = 14,9, 7,4$ Hz), 0,90 – 0,81 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 463,2 ($\text{M}^+ + 1$).

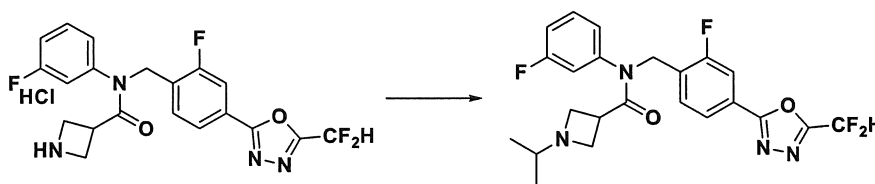
Ví dụ 66: Tổng hợp hợp chất 11328, 1-butyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và butyraldehyt (0,012 g, 0,164 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 38,4%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,73 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,5$ Hz), 7,51 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (dt, 1 H, $J = 14,2, 6,5$ Hz), 7,13 – 7,05 (m, 1 H), 6,90 (dd, 1 H, $J = 58,6, 44,7$ Hz), 6,77 – 6,64 (m, 2 H), 4,99 (d, 2 H, $J = 13,6$ Hz), 3,71 – 3,56 (m, 2 H), 3,56 – 3,38 (m, 3 H), 2,67 (dd, 2 H, $J = 19,4, 11,4$ Hz), 1,42 – 1,21 (m, 4 H), 0,92 – 0,79 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 477,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 67: Tổng hợp hợp chất 11329, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-1-isopropylazetidin-3-arboxamit

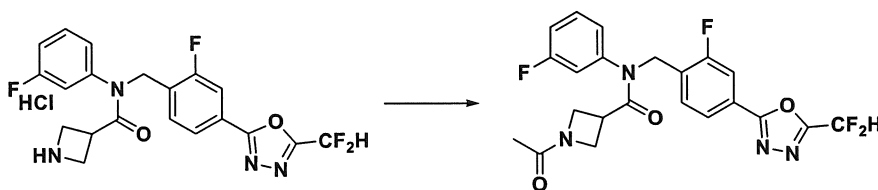


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và axeton (0,012 ml, 0,164 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoborohydrua (0,035 g, 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy

khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 19,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,73 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,5$ Hz), 7,54 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,33 (tt, 1 H, $J = 12,4, 6,2$ Hz), 7,07 (td, 1 H, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,05 – 6,77 (m, 1 H), 6,78 – 6,68 (m, 2 H), 4,98 (d, 2 H, $J = 19,6$ Hz), 3,43 (s, 2 H), 3,37 – 3,22 (m, 3 H), 2,61 – 2,48 (m, 1 H), 1,02 – 0,92 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 463,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 68: Tổng hợp hợp chất 11330, 1-axetyl-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit

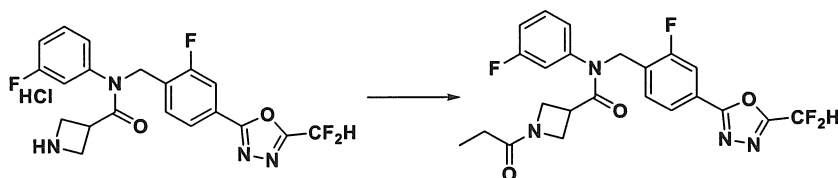


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và axetyl clorua (0,009 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 31,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,74 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,6$ Hz), 7,60 – 7,51 (m, 1 H), 7,40 – 7,30 (m, 1 H), 7,09 (td, 1 H, $J = 8,2, 2,4$ Hz), 7,06 – 6,78 (m, 1 H), 6,74 (dt, 2 H, $J = 7,9, 6,8$ Hz), 5,02 (d, 2 H, $J = 19,1$

Hz), 4,45 (s, 1 H), 3,99 (d, 2 H, $J = 33,8$ Hz), 3,79 – 3,68 (m, 1 H), 3,31 (tt, 1 H, $J = 8,8, 6,3$ Hz), 1,82 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 463,2 ($M^+ + 1$).

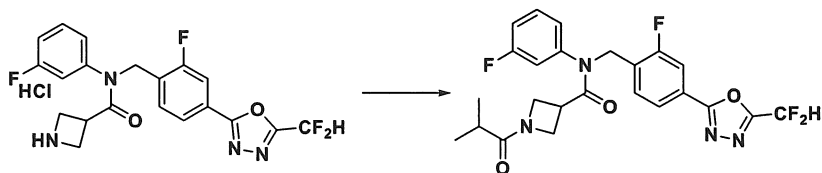
Ví dụ 69: Tổng hợp hợp chất 11331, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-1-propionylazetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và propionyl clorua (0,011 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 34,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,73 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,4$ Hz), 7,54 (dd, 1 H, $J = 16,0, 8,3$ Hz), 7,35 (dd, 1 H, $J = 14,4, 8,1$ Hz), 7,13 – 7,05 (m, 1 H), 7,05 – 6,77 (m, 1 H), 6,74 (dd, 2 H, $J = 7,5, 5,3$ Hz), 5,07 – 4,99 (m, 2 H), 4,35 (dd, 1 H, $J = 24,2, 19,7$ Hz), 4,14 – 3,79 (m, 2 H), 3,79 – 3,65 (m, 1 H), 3,32 (tt, 1 H, $J = 8,9, 6,4$ Hz), 2,11 – 1,94 (m, 2 H), 1,08 (dd, 3 H, $J = 10,0, 5,1$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 477,3 ($M^+ + 1$).

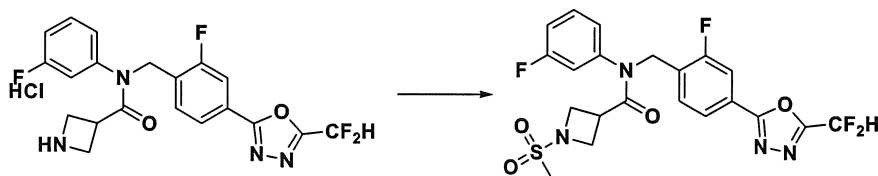
Ví dụ 70: Tổng hợp hợp chất 11332, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-1-isobutyrylazetidin-3-cacboxamit



N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-N-(3-(3-fluorophenyl)azetidin-3-carboxamit hydrochlorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và isobutyryl clorua (0,013 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 39,1%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 7,72 (dt, 1 H, $J = 15,7, 7,8$ Hz), 7,54 (dd, 1 H, $J = 15,6, 8,0$ Hz), 7,36 (dd, 1 H, $J = 8,3, 6,3$ Hz), 7,15 – 7,05 (m, 1 H), 7,05 – 6,78 (m, 1 H), 6,78 – 6,68 (m, 2 H), 5,02 (d, 2 H, $J = 19,0$ Hz), 4,47 (s, 1 H), 4,07 – 3,62 (m, 3 H), 3,38 – 3,25 (m, 1 H), 2,48 – 2,30 (m, 1 H), 1,11 – 0,95 (m, 6 H); **LRMS** (ES) m/z 491,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 71: Tổng hợp hợp chất 11333, N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-N-(3-(3-fluorophenyl)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-carboxamit

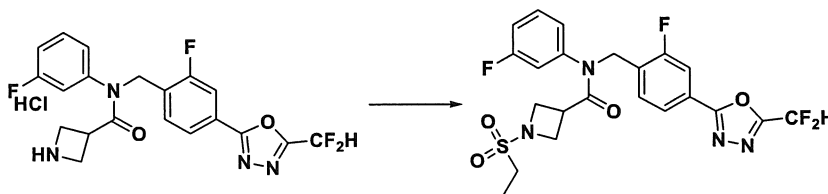


N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-fluorobenzyl)-N-(3-(3-fluorophenyl)azetidin-3-carboxamit hydrochlorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua

(0,009 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 0-90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 22,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,74 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,4$ Hz), 7,52 (dd, 1 H, $J = 15,1, 7,5$ Hz), 7,36 (dd, 1 H, $J = 11,1, 5,0$ Hz), 7,14 – 7,07 (m, 1 H), 7,05 – 6,78 (m, 1 H), 6,78 – 6,69 (m, 2 H), 5,08 – 4,98 (m, 2 H), 4,16 – 4,07 (m, 2 H), 3,77 – 3,68 (m, 2 H), 3,41 – 3,28 (m, 1 H), 2,89 (d, 3 H, $J = 5,3$ Hz); LRMS (ES) m/z 499,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 72: Tổng hợp hợp chất 11334, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(etylsulfonyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit

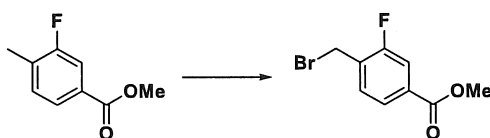


N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)azetidin-3-cacboxamit hydroclorua (0,050 g, 0,109 mmol), được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 63, và N,N-diisopropyletylamin (0,038 ml, 0,219 mmol), được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và etansulfonyl clorua (0,015 ml, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 0-90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 35,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,79 – 7,70 (m, 1 H), 7,56 (dd, 1 H, $J = 15,7, 8,1$ Hz), 7,35 (td, 1 H, $J = 8,1, 6,4$ Hz), 7,10 (td, 1 H, $J = 8,1, 2,1$ Hz), 7,07 – 6,78 (m, 1 H), 6,78 – 6,70 (m, 2 H), 5,10 – 4,98 (m, 2 H), 4,22 – 4,10 (m, 2 H), 3,74 – 3,61 (m, 2 H), 3,41 – 3,30 (m, 1 H), 3,00 – 2,90 (m, 2 H), 1,34 (q, 3 H, $J = 7,4$ Hz); LRMS (ES) m/z 513,2 ($\text{M}^+ + 1$).

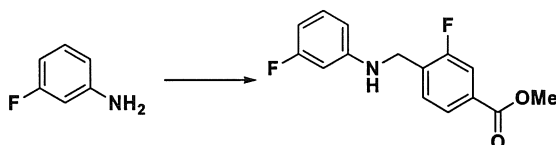
Ví dụ 73: Tổng hợp hợp chất 11339, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)axetamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat



Metyl 3-flo-4-metylbenzoat (8,500 g, 50,544 mmol), 1-bromopyrrolidin-2,5-on (NBS, 9,446 g, 53,071 mmol) và azobisisobutyronitril (AIBN, 0,415 g, 2,527 mmol) được trộn trong diclometan (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (7,600 g, 60,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat



3-Floanilin (1,000 g, 8,999 mmol), metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (2,446 g, 9,899 mmol) được tổng hợp ở bước 1 và N,N-diisopropyletylamin (3,102 ml, 17,999 mmol) được pha loãng trong axetonitril (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và

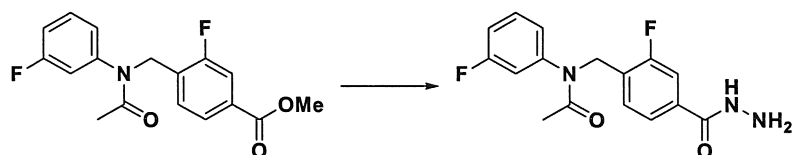
dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 24 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,170 g, 87,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)axetamido)metyl)benzoat



Metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,200 g, 0,721 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và N,N-diisopropyletylamin (0,251 ml, 1,443 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và axetyl clorua (0,061 ml, 0,866 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,210 g, 91,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

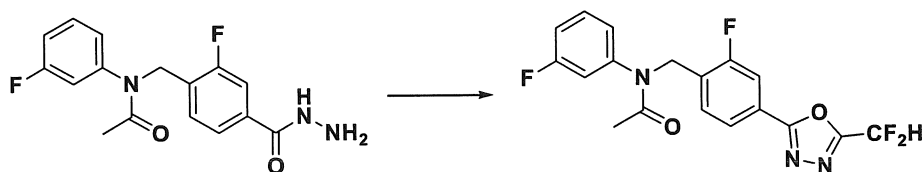
Bước 4: Tổng hợp N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)axetamit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)axetamido)metyl)benzoat (0,210 g, 0,658 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và hydrazin hydrat (0,658 g, 13,153 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong

18 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,187 g, 89,0%) có dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11339

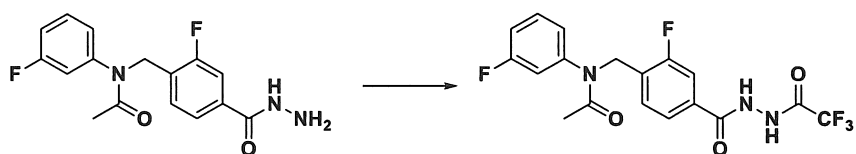


N-(2-fluoro-4-(hydrazinyl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)acetamide (0,090 g, 0,282 mmol) được tổng hợp ở bước 4 và triethylamin (0,079 ml, 0,564 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,037 ml, 0,338 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 66,4%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (dt, 1 H, $J = 13,6, 6,8$ Hz), 7,75 – 7,66 (m, 1 H), 7,63 – 7,52 (m, 1 H), 7,32 (tt, 1 H, $J = 12,0, 6,0$ Hz), 7,10 – 7,01 (m, 1 H), 6,94 – 6,75 (m, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 1,95 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 380,2 ($\text{M}^+ + 1$).

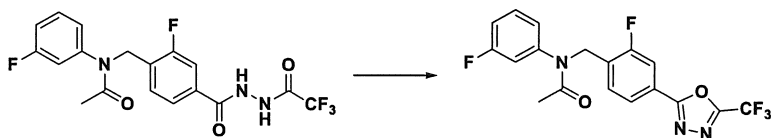
Ví dụ 74: Tổng hợp hợp chất 11340, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)acetamide

Bước 1: N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)hydrazin-1-carbonyl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)acetamide



N-(2-fluoro-4-(hydrazinyl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)acetamid (0,090 g, 0,282 mmol) được tổng hợp ở bước 4 của ví dụ 73, và triethylamin (0,079 ml, 0,564 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,048 ml, 0,338 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,112 g, 95,7%) có dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11340



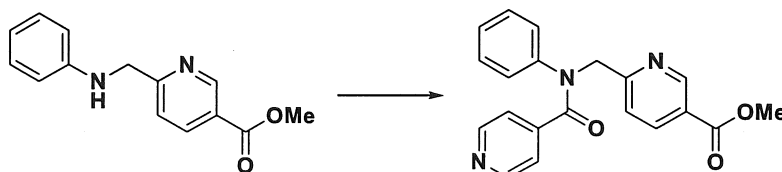
N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)hydrazin-1-yl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)acetamid (0,120 g, 0,289 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và 1-metoxi-N-triethylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,103 g, 0,433 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở nhiệt độ phòng dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 25,3%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 7,73 (d, 1 H, $J = 9,7$ Hz), 7,61 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (td, 1 H, $J = 8,1, 6,5$ Hz), 7,05 (td, 1 H, $J =$

8,3, 2,1 Hz), 6,84 (dd, 2 H, $J = 22,0, 8,5$ Hz), 5,03 (s, 2 H), 1,95 (s, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 398,1 ($M^+ + 1$).

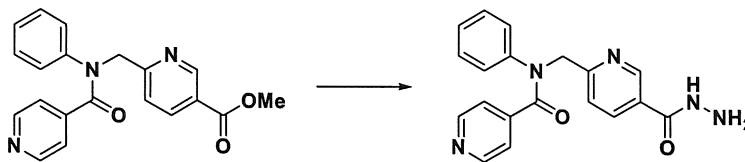
Ví dụ 75: Tổng hợp hợp chất 11341, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylisonicotinamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 6-((N-phenylisonicotinamido)metyl)nicotinat



Metyl 6-((phenylamino)metyl)nicotinat (0,050 g, 0,206 mmol) và trietylamin (0,058 ml, 0,413 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và isonicotinoyl clorua hydroclorua (0,044 g, 0,248 mmol) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 99,0%) dưới dạng dầu không màu.

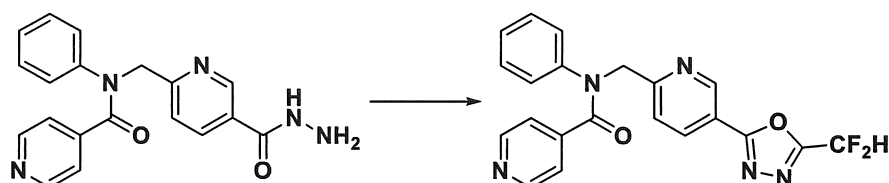
Bước 2: Tổng hợp N-((5-(hydrazinacarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylisonicotinamit



Metyl 6-((N-phenylisonicotinamido)metyl)nicotinat (0,071 g, 0,204 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin hydrat (0,199 ml, 4,088 mmol) được pha loãng trong etanol (10 ml) ở 90°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat.

Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,070 g, 98,6%) có dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 11341



N-((5-(hydrazinyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-phenylisonicotinamid (0,070 g, 0,202 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,056 ml, 0,403 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,028 ml, 0,262 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,045 g, 54,8%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (d, 1 H, $J = 1,7$ Hz), 8,47 (d, 2 H, $J = 5,3$ Hz), 8,38 (dd, 1 H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,63 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,25 – 7,16 (m, 5 H), 7,16 – 7,09 (m, 2 H), 7,09 – 6,79 (m, 1 H), 5,28 (d, 2 H, $J = 21,7$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 408,3 ($\text{M}^+ + 1$).

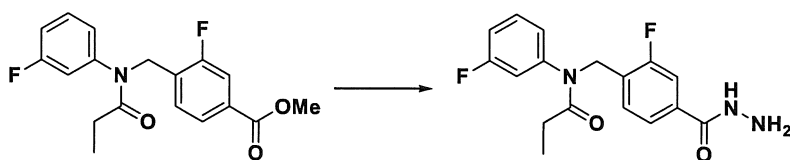
Ví dụ 76: Tổng hợp hợp chất 11356, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)propionamid

Bước 1: Tổng hợp methyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)propionamido)methyl)benzoat



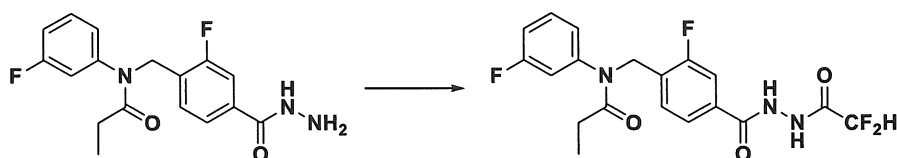
Metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,100 g, 0,361 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của Ví dụ 73, và N,N-diisopropyletylamin (0,126 ml, 0,721 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và propionyl clorua (0,041 ml, 0,469 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 83,2%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp N-(2-flo-4-(hydrazinacacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)propionamit



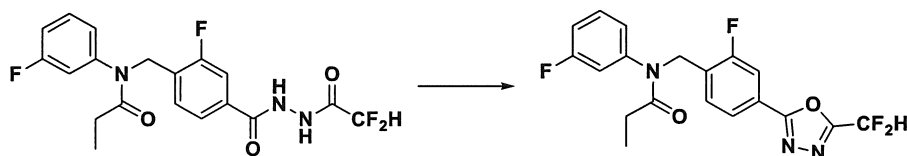
Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)propionamido)metyl)benzoat (0,100 g, 0,300 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (0,292 ml, 6,000 mmol) được trộn trong etanol (6 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản 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 (0,098 g, 98,0%) có dạng dầu không màu.

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



N-(2-fluoro-4-(hydrazinyl)benzyl)-N-(3-fluorophenyl)propionamid (0,098 g, 0,294 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và trietylamin (0,082 ml, 0,588 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,038 ml, 0,353 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,120 g, 99,2%) có dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11356



N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)propionamid (0,120 g, 0,292 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,104 g, 0,438 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 15,7%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (d, 1 H, *J* = 1,7 Hz), 8,47 (d, 2 H, *J* = 5,3 Hz), 8,38 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,25 – 7,16 (m, 5 H),

7,16 – 7,09 (m, 2 H), 7,09 – 6,79 (m, 1 H), 5,28 (d, 2 H, $J = 21,7$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 408,3 ($M^+ + 1$).

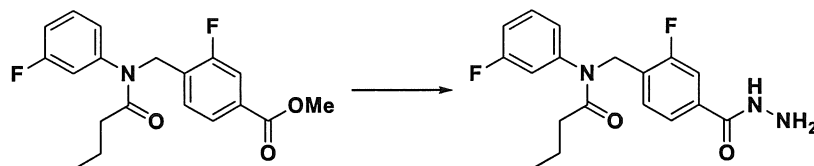
Ví dụ 77: Tổng hợp hợp chất 11357, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)butyramit

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)butyramido)metyl)benzoat



Metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,100 g, 0,361 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 73, và N,N-diisopropyletylamin (0,126 ml, 0,721 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và butyryl clorua (0,049 ml, 0,469 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,103 g, 82,2%) dưới dạng dầu không màu.

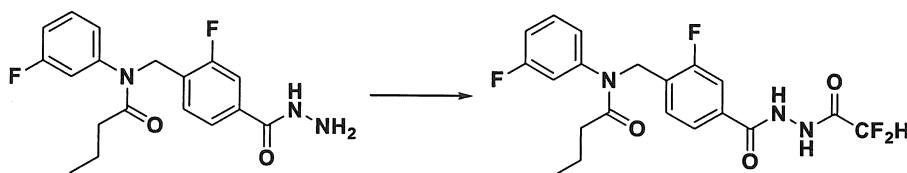
Bước 2: Tổng hợp N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)butyramit



Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)butyramido)metyl)benzoat (0,103 g, 0,297 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (0,288 ml, 5,930 mmol) được trộn trong etanol (6 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng

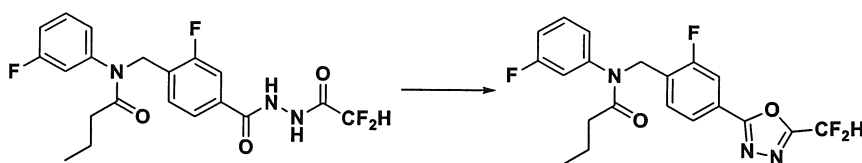
được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,100 g, 97,1%) có dạng dầu không màu.

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



N-(2-flo-4-(hydrazinacacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)butyramit (0,100 g, 0,288 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và trietylamin (0,080 ml, 0,576 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,038 ml, 0,345 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,120 g, 98,0%) có dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11357



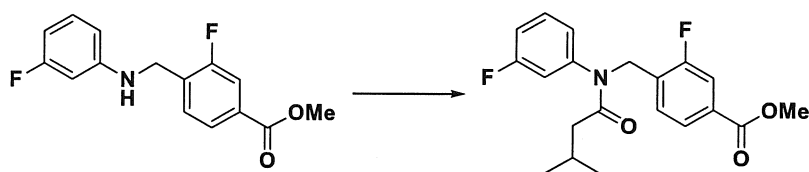
N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)butyramit (0,120 g, 0,282 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,101 g, 0,423 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc

dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 10,4%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,1, 1,7$ Hz), 7,72 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,7$ Hz), 7,59 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,33 (td, 1 H, $J = 8,1, 6,3$ Hz), 7,11 – 7,01 (m, 1 H), 6,93 – 6,75 (m, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 2,10 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,64 (h, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 0,86 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 408,2(M^++1).

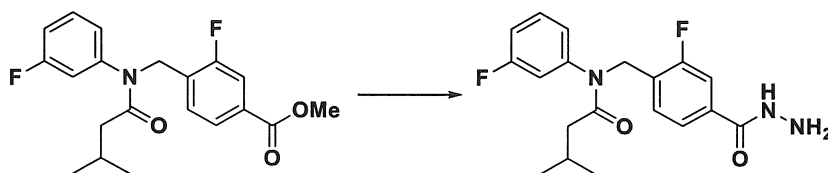
Ví dụ 78: Tổng hợp hợp chất 11358, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-3-metylbutanamido)metyl)benzoat



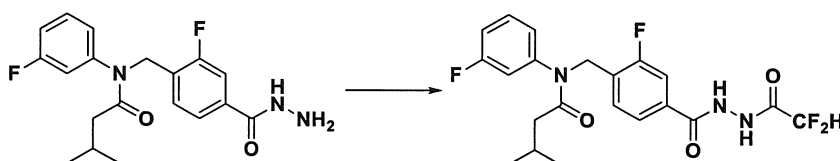
Metyl 3-flo-4-(((3-flophenyl)amino)metyl)benzoat (0,100 g, 0,361 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 73, và N,N-diisopropyletylamin (0,126 ml, 0,721 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và 3-metylbutanoyl clorua (0,057 ml, 0,469 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 88,2%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-3-metylbutanamit



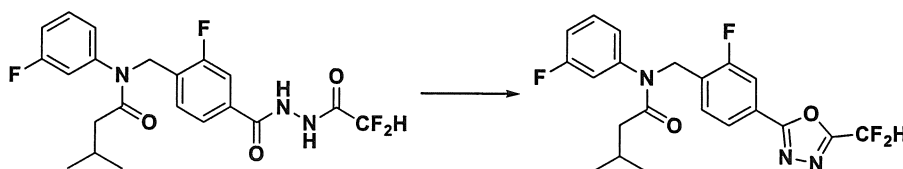
Metyl 3-flo-4-((N-(3-flophenyl)-3-metylbutanamido)metyl)benzoat (0,115 g, 0,318 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (0,309 ml, 6,364 mmol) được trộn trong etanol (6 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp 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 (0,105 g, 91,3%) có dạng dầu không màu.

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



N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)-N-(3-flophenyl)-3-metylbutanamit (0,105 g, 0,291 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và trietylamin (0,081 ml, 0,581 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,038 ml, 0,349 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,122 g, 95,6%) có dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11358

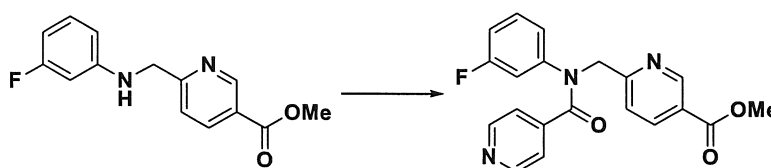


N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-N-(3-flophenyl)-3-metylbutanamit (0,140 g, 0,319 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,114 g, 0,478 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 8,2%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,72 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,7$ Hz), 7,60 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,33 (td, 1 H, $J = 8,1, 6,3$ Hz), 7,10 – 7,02 (m, 1 H), 6,93 – 6,74 (m, 3 H), 5,03 (s, 2 H), 2,18 (dq, 1 H, $J = 13,5, 6,7$ Hz), 2,01 (d, 2 H, $J = 7,0$ Hz), 0,87 (d, 6 H, $J = 6,6$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 422,3 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 79: Tổng hợp hợp chất 11359, N-(3-flophenyl)-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit

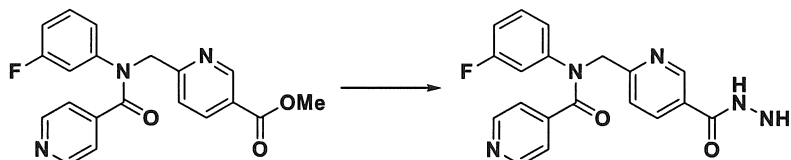
Bước 1: Tổng hợp metyl 6-((N-(3-flophenyl)isonicotinamido)metyl)nicotinat



Metyl 6-(((3-flophenyl)amino)metyl)nicotinat (0,200 g, 0,768 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,268 ml, 1,537 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và isonicotinoyl clorua (0,178 g, 0,999 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh

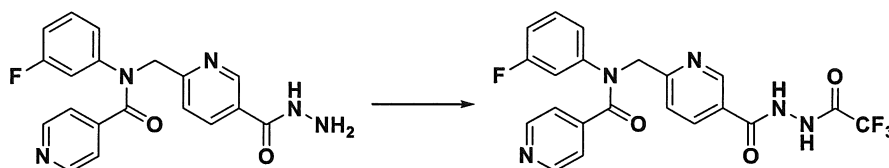
chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,277 g, 98,7%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit

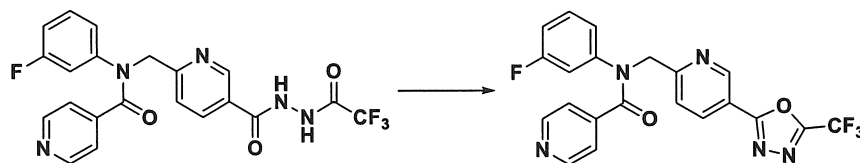


Metyl 6-((N-(3-flophenyl)isonicotinamido)metyl)nicotinat (0,277 g, 0,758 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (0,737 ml, 15,163 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,220 g, 79,4%) có dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp N-(3-flophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit



N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit (0,100 g, 0,274 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và trietylamin (0,076 ml, 0,547 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,050 ml, 0,356 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,121 g, 95,8%) có dạng dầu không màu.

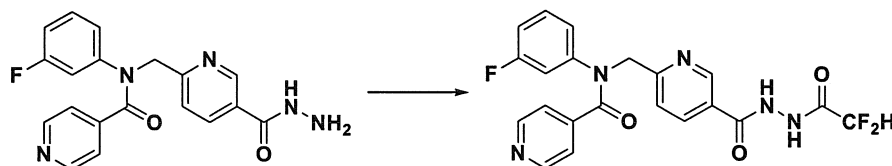
Bước 4: Tổng hợp hợp chất 11359

N-(3-(3-fluorophenyl)-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetyl)hydrazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)methyl)isonicotinamit (0,130 g, 0,282 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,101 g, 0,423 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 19,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,37 – 9,26 (m, 1 H), 8,61 – 8,48 (m, 2 H), 8,40 (dd, 1 H, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,63 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,32 – 7,27 (m, 2 H), 7,18 (td, 1 H, $J = 8,2, 6,2$ Hz), 7,02 (dt, 1 H, $J = 9,4, 2,3$ Hz), 6,96 – 6,87 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H); LRMS (ES) m/z 444,3 ($\text{M}^+ + 1$).

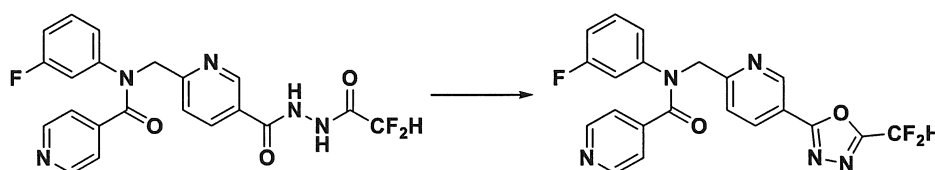
Ví dụ 80: Tổng hợp hợp chất 11360, N-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(3-(3-fluorophenyl)isonicotinamit

Bước 1: Tổng hợp N-((5-(2-(2,2-difluoroacetyl)hydrazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-N-(3-(3-fluorophenyl)isonicotinamit



N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazinacabonyl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit (0,120 g, 0,328 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 79, và trietylamin (0,092 ml, 0,657 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,046 ml, 0,427 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,140 g, 96,1%) có dạng dầu không màu.

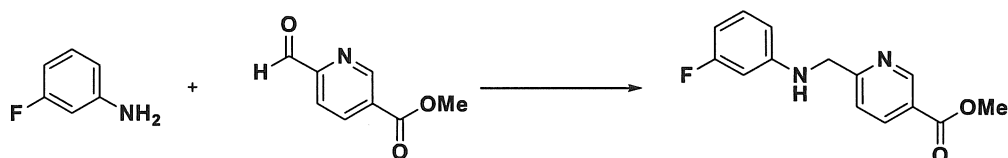
Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11360



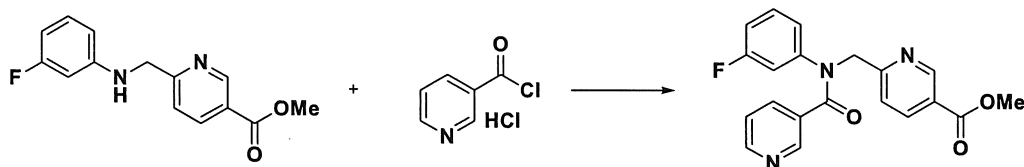
N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cabonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)isonicotinamit (0,140 g, 0,316 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,113 g, 0,474 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml) và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 15,6%) dưới dạng dầu màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 – 9,24 (m, 1 H), 8,57 – 8,48 (m, 2 H), 8,40 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,62 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz), 7,24 (d, 2 H, *J* = 1,5 Hz), 7,18 (td, 1 H, *J* = 8,2, 6,3 Hz), 7,08 – 6,98 (m, 1 H), 6,95 – 6,80 (m, 3 H), 5,27 (s, 2 H); LRMS (ES) *m/z* 426,3 (*M*⁺+1).

Ví dụ 81: Tổng hợp hợp chất 11376, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)nicotinamit

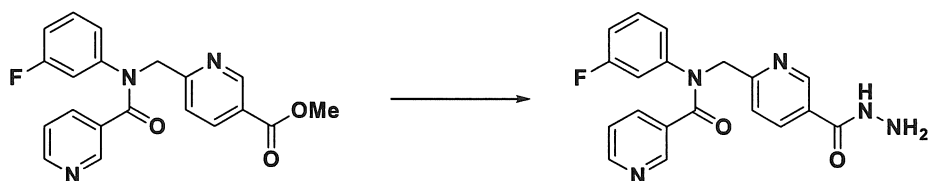
Bước 1: Tổng hợp metyl 6-(((3-flophenyl)amino)metyl)nicotinat

3-Floanilin (1,500 g, 13,499 mmol) và metyl 6-formylnicotinat (2,452 g, 14,849 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng và natri triaxetoborohydrua (4,291 g, 20,248 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,830 g, 80,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 6-((N-(3-flophenyl)nicotinamido)metyl)nicotinat

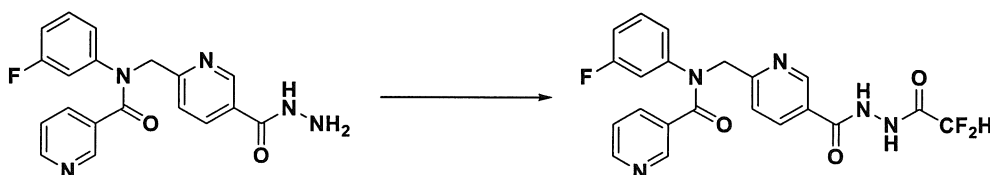
Metyl 6-(((3-flophenyl)amino)metyl)nicotinat (0,100 g, 0,384 mmol) được tổng hợp ở bước 1 và trietylamin (0,107 ml, 0,768 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và nicotinoyl clorua hydroclorua (0,103 g, 0,576 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,111 g, 79,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)nicotinamit



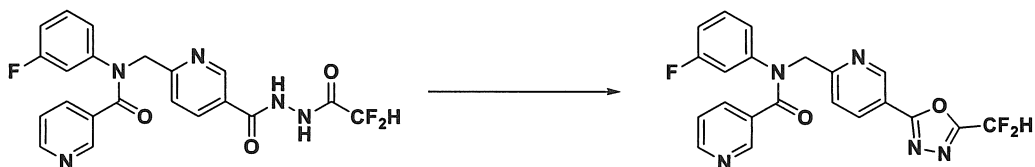
Metyl 6-((N-(3-flophenyl)nicotinamido)metyl)nicotinat (0,111 g, 0,304 mmol) được tổng hợp ở bước 2, và hydrazin monohydrat (0,295 ml, 6,076 mmol) được trộn trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 18 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng 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 (0,108 g, 97,3%) có dạng dầu màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp N-((5-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)nicotinamit



N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)nicotinamit (0,111 g, 0,304 mmol) được tổng hợp ở bước 3 và triethylamin (0,085 ml, 0,608 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,050 ml, 0,456 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,133 g, 98,7%) có dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11376



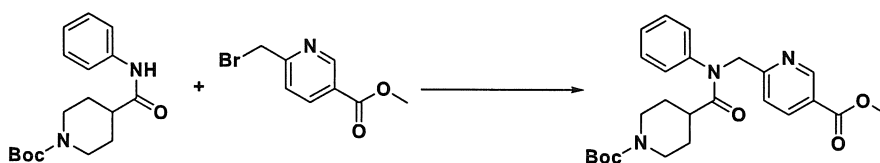
N-((5-(2-(2,2-difluoroethyl)hydrazin-1-yl)nicotin-2-yl)methyl)-N-(3-fluorophenyl)nicotinamide (0,140 g, 0,316 mmol) được tổng hợp ở bước 4, và 1-methoxy-N-triethylammoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,226 g, 0,947 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (10 ml), và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g;

ethyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 13,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 – 9,24 (m, 2 H), 8,81 (d, 1 H, *J* = 5,1 Hz), 8,64 – 8,51 (m, 2 H), 8,41 (ddd, 1 H, *J* = 8,3, 3,6, 2,3 Hz), 7,81 – 7,62 (m, 2 H), 7,26 – 7,15 (m, 2 H), 6,88 – 6,42 (m, 2 H), 5,32 (d, 2 H, *J* = 2,8 Hz); LRMS (ES) *m/z* 426,4 (*M*⁺+1).

Ví dụ 82: Tổng hợp hợp chất 11414, N-((5-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1-methyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamid

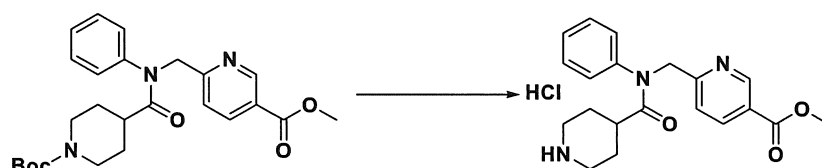
Bước 1: Tổng hợp methyl 6-((1-(tert-butoxycarbonyl)-N-phenylpiperidin-4-carboxamido)methyl)nicotinat



Tert-butyl 4-(phenylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (0,400 g, 1,314 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (30 ml), và natri hydrua (60,00 %, 0,263 g, 2,628 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được làm nóng lên nhiệt độ phòng và khuấy tiếp trong 2 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước, và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; ethyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 13,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

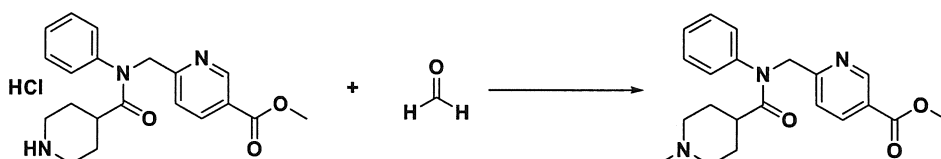
0,079 g, 1,971 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch trong khi nhiệt độ được duy trì ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,333 g, 1,446 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,390 g, 65,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



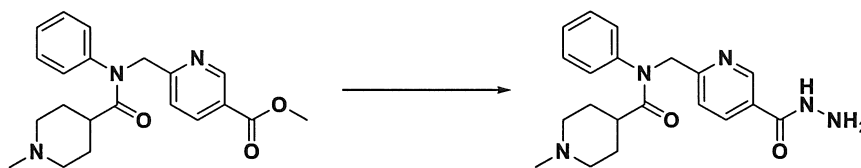
Metyl 6-((1-(tert-butoxycarbonyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,390 g, 0,860 mmol) được tổng hợp ở bước 1 được pha loãng trong diclometan (30 ml), và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong etyl axetat, 2,150 ml, 8,599 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,330 g, 98,4%) có dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp metyl 6-((1-metyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



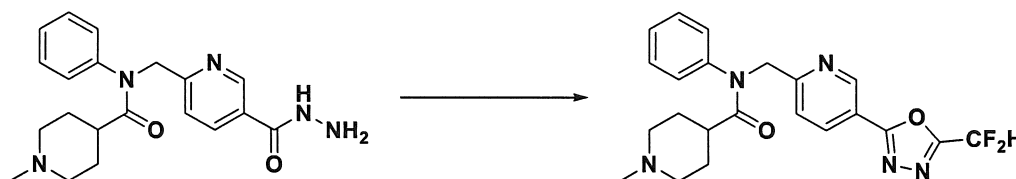
Metyl 6-((N-phenylpiperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,385 mmol) được tổng hợp ở bước 2, formaldehyt (dung dịch 37%, 0,143 ml, 1,924 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,204 g, 0,962 mmol) được pha loãng trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 84,9%) dưới dạng chất rắn dạng bột.

Bước 4: Tổng hợp N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



Metyl 6-((1-metyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,120 g, 0,327 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và hydrazin monohydrat (0,079 ml, 1,633 mmol) được pha loãng trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 5-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 95,8%) dưới dạng chất rắn dạng bột.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11414

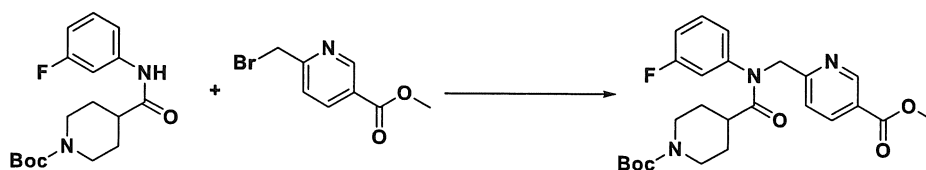


N-((5-(hydrazinacacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metyl-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,544 mmol) được tổng hợp ở bước 4, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,178 ml, 1,633 mmol) và triethylamin (0,152 ml, 1,089 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO₂, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclometan = 20 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,002 g, 0,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,30 – 9,24 (m, 1 H), 8,36 (dd, 1 H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,58 – 7,33 (m, 5 H), 7,25 – 7,22 (m, 1 H), 7,10 – 6,80 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,46 (d, 2 H, *J* = 11,1 Hz), 3,26 (d, 2 H, *J* = 11,8 Hz), 2,91 (s, 2 H), 2,74 (d, 3 H, *J* = 4,1 Hz), 2,36 (s, 1 H), 1,96 (d, 2 H, *J* = 14,7 Hz); LRMS (ES) *m/z* 428,5 (*M*⁺+1).

Ví dụ 83: Tổng hợp hợp chất 11418, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-N-(3-flophenyl)-1-metyl-piperidin-4-cacboxamit

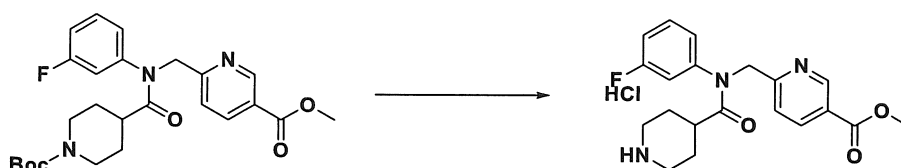
Bước 1: Tổng hợp metyl 6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Tert-butyl 4-((3-flophenyl)cacbamoyl)piperidin-1-cacboxylat (0,400 g, 1,241 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (30 ml), và natri hydrua (60,00 %, 0,074 g, 1,861 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch trong khi nhiệt độ được duy trì ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút. Tiếp đó, metyl 6-(bromometyl)nicotinat (0,314 g, 1,365 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiếp đó, nước (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 5

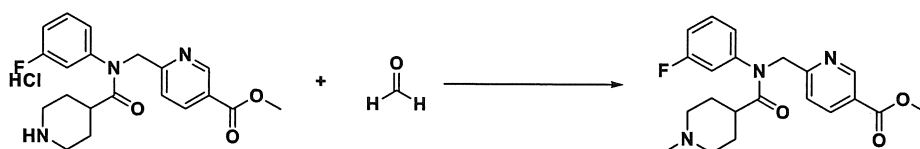
phút. Sau khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,400 g, 68,4%) dưới dạng chất rắn dạng bột.

Bước 2: Tổng hợp methyl 6-((N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua



Methyl 6-((1-(tert-butoxycarbonyl)-N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,400 g, 0,848 mmol) được tổng hợp ở bước 1 được pha loãng trong diclometan (30 ml), và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong etyl axetat, 2,121 ml, 8,483 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C . Hỗn hợp 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. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,340 g, 98,3%) có dạng chất rắn màu trắng.

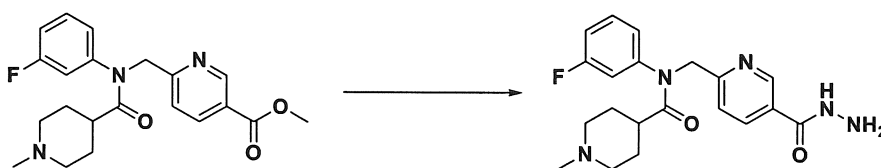
Bước 3: Tổng hợp methyl 6-((N-(3-flophenyl)-1-metylpiperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



Methyl 6-((N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,368 mmol) được tổng hợp ở bước 2, formaldehyt (dung dịch 37% trong nước, 0,137 ml, 1,839 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,156 g, 0,736 mmol) được pha loãng trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp

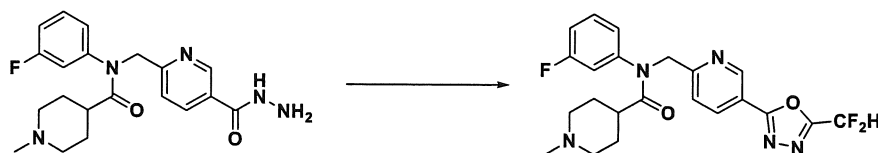
phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 91,7%) dưới dạng chất rắn dạng bột.

Bước 4: Tổng hợp N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylpiperidin-4-cacboxamit



Metyl 6-((N-(3-flophenyl)-1-metylpiperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,130 g, 0,337 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và hydrazin monohydrat (0,082 ml, 1,686 mmol) được pha loãng trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 5-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 92,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11418



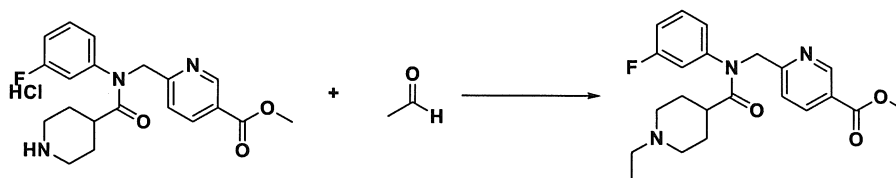
N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-metylpiperidin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,519 mmol) được tổng hợp ở bước 4 và triethylamin (0,145 ml, 1,038 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (13 ml), và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,085 ml, 0,778 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào

hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-15%), và được cô đặc, và tiếp đó nguyên liệu thu được được tiếp tục tinh chế bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm, metanol/diclometan = 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 6,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (m, 1 H), 8,38 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,10 – 6,82 (m, 4 H), 5,05 (s, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,42 – 2,32 (m, 5 H), 1,99 – 1,78 (m, 5 H); LRMS (ES) m/z 446,4 ($\text{M}^+ + 1$).

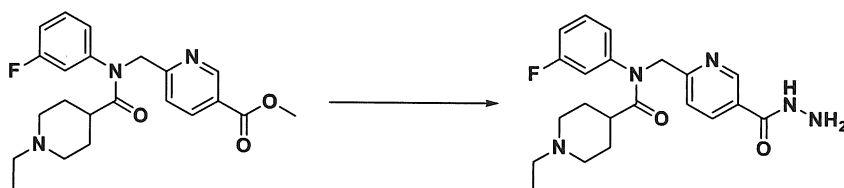
Ví dụ 84: Tổng hợp hợp chất 11419, N-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-etyl-N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 6-((1-etyl-N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat



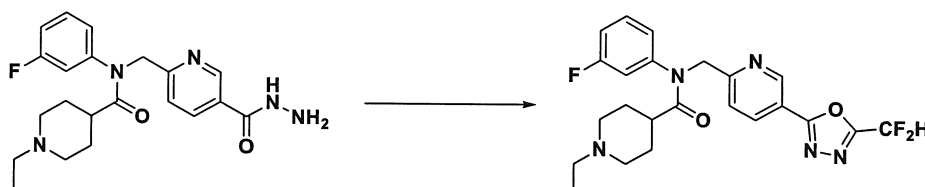
Metyl 6-((N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat hydroclorua (0,150 g, 0,368 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 83, axetaldehyt (0,104 ml, 1,839 mmol) và natri triaxetoborohydrua (0,156 g, 0,736 mmol) được pha loãng trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 88,5%) dưới dạng chất rắn dạng bột.

Bước 2: Tổng hợp 1-ethyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacboxyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxamit



Metyl 6-((1-ethyl-N-(3-flophenyl)piperidin-4-cacboxamido)metyl)nicotinat (0,130 g, 0,325 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và hydrazin monohydrat (0,079 ml, 1,627 mmol) được pha loãng trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 5-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 92,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 11419



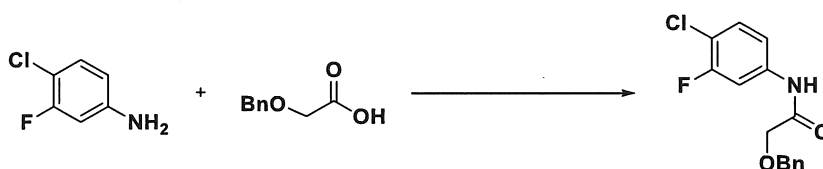
1-ethyl-N-(3-flophenyl)-N-((5-(hydrazincacboxyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxamit (0,200 g, 0,501 mmol) được tổng hợp ở bước 2 và triethylamin (0,140 ml, 1,001 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (13 ml), và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,082 ml, 0,751 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-15%), và được cô đặc, và tiếp đó sản phẩm thu được tiếp tục được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng (tấm SiO_2 , 20 x 20 x 1 mm,

metanol/diclometan = 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 6,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (m, 1 H), 8,37 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,12 – 6,82 (m, 4 H), 5,04 (s, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 2,63 – 2,16 (m, 4 H), 2,01 – 1,90 (m, 5 H), 1,18 (m, 3 H); **LRMS** (ES) m/z 460,5 ($\text{M}^+ + 1$).

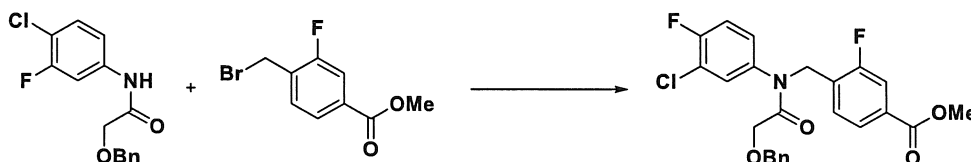
Ví dụ 85: Tổng hợp hợp chất 11534, N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit

Bước 1: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-N-(4-clo-3-flophenyl)axetamit



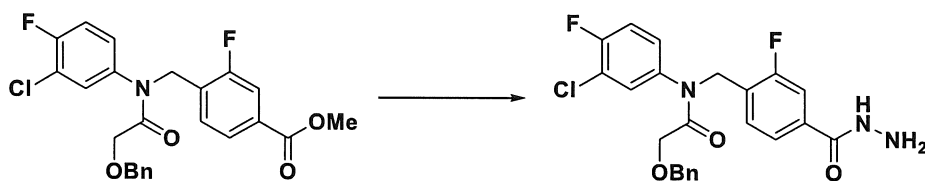
4-clo-3-floanilin (1,000 g, 6,870 mmol), axit 2-(benzyloxy) axetic (1,179 ml, 8,244 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacodiimit (EDC, 2,133 g, 13,740 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 1,857 g, 13,740 mmol) và N, N-diisopropyletylamin (2,393 ml, 13,740 mmol) được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,880 g, 93,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-((2-(benzyloxy)-N-(3-clo-4-flophenyl)axetamido)metyl)-3-flobenzoat



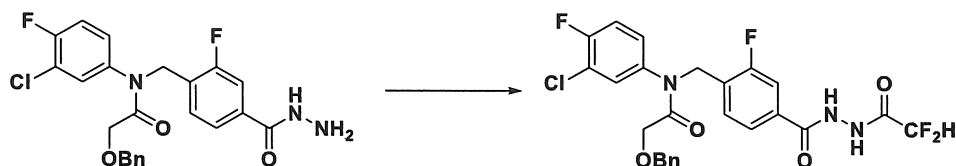
2-(Benzyloxy)-N-(4-clo-3-flophenyl)axetamit (1,880 g, 6,401 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và canxi cacbonat (1,327 g, 9,601 mmol) đã được pha loãng trong tetrahydrofuran (50 ml) ở 0°C, và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,898 g, 7,681 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,780 g, 60,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)axetamit



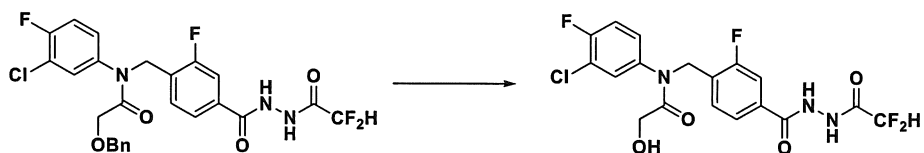
Metyl 4-((2-(benzyloxy)-N-(3-clo-4-flophenyl)axetamido)metyl)-3-flobenzoat (1,780 g, 3,871 mmol) được tổng hợp ở bước 2, và hydrazin monohydrat (5,644 ml, 116,120 mmol) được pha loãng trong hỗn hợp etanol (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,580 g, 88,8%, chất rắn màu vàng).

Bước 4: Tổng hợp 2-(benzyloxy)-N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)axetamit



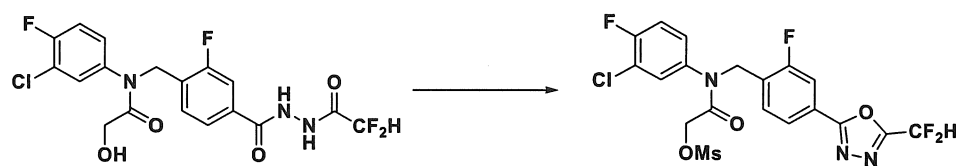
2-(Benzyloxy)-N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)axetamit (1,580 g, 3,436 mmol) được tổng hợp ở bước 3 và trietylamin (0,958 ml, 6,871 mmol) được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,513 ml, 4,123 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,120 g, 60,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-hydroxyaxetamit



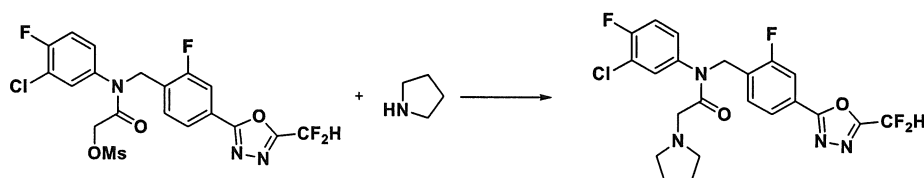
2-(Benzyloxy)-N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)axetamit (0,880 g, 1,636 mmol) được tổng hợp ở bước 4 được pha loãng trong metanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và 10% -Pd/C (600 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ trong bình cầu chứa khí hidro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xe-lit để loại bỏ chất rắn, và nước được bổ sung vào để lọc, tiếp đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,658 g, 89,8%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 6: Tổng hợp 2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat



N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)-2-flobenzyl)-2-hydroxyaxetamit (0,658 g, 1,470 mmol), được tổng hợp ở bước 5, và N,N-diisopropyletylamin (0,768 ml, 4,409 mmol), được pha loãng trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua (0,284 ml, 3,674 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,254 g, 34,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 7: Tổng hợp hợp chất 11534

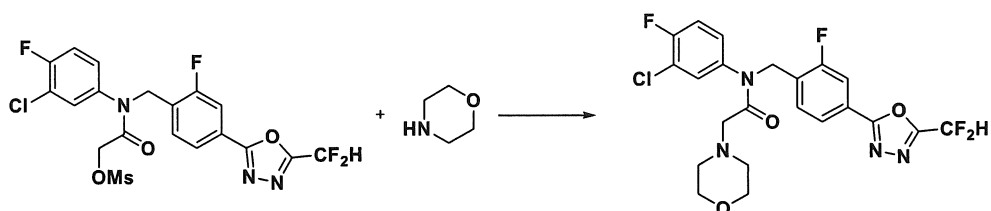


2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6, pyrrolidin (0,011 g, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột

4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 27,3%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,76 (dd, 1 H, $J = 9,9, 1,7$ Hz), 7,65 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,29 (dd, 1 H, $J = 6,2, 2,6$ Hz), 7,22 – 7,07 (m, 2 H), 7,06 – 6,75 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,88 – 3,73 (m, 4 H), 3,20 (t, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 2,17 (d, 4 H, $J = 6,2$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 483,4 ($\text{M}^+ + 1$).

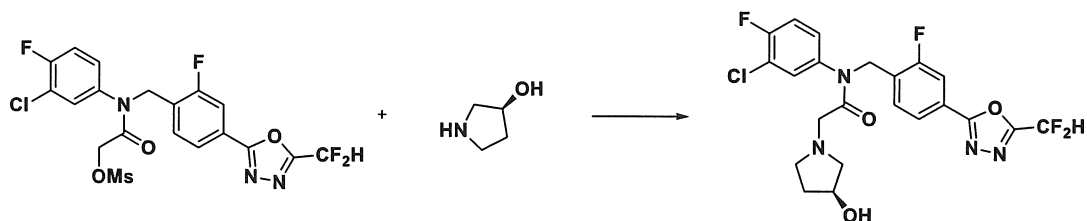
Ví dụ 86: Tổng hợp hợp chất 11535, N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-morpholinoaxetamit



2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, morpholin (0,013 ml, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 85,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (ddd, 1 H, $J = 8,0, 4,9, 1,7$ Hz), 7,73 (ddd, 1 H, $J = 9,8, 8,0, 1,7$ Hz), 7,62 (td, 1 H, $J = 7,6, 2,3$ Hz), 7,27 – 7,23 (m, 1 H), 7,18 – 7,05 (m, 2 H), 7,05 – 6,76 (m, 1 H), 5,03 – 4,90 (m, 2 H), 3,82 (dt, 4 H, $J = 23,4, 4,8$ Hz), 3,27 – 3,04 (m, 2 H), 2,77 (d, 4 H, $J = 55,3$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 499,5 ($\text{M}^+ + 1$).

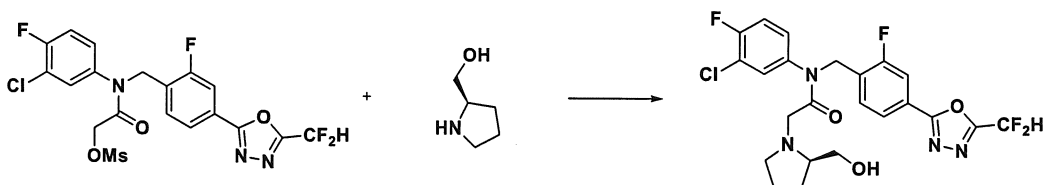
Ví dụ 87: Tổng hợp hợp chất 11536, (S)-N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)axetamit



2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, (S)-pyrrolidin-3-ol (0,013 g, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/diclometan = 0-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,044 g, 89,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (t, 1 H, *J* = 7,0 Hz), 7,79 – 7,51 (m, 2 H), 7,24 – 7,05 (m, 3 H), 6,92 (t, 1 H, *J* = 51,8 Hz), 5,02 (s, 2 H), 4,21 – 3,43 (m, 4 H), 3,27 (d, 1 H, *J* = 47,5 Hz), 2,49 (s, 5 H); LRMS (ES) *m/z* 499,5 (M⁺+1).

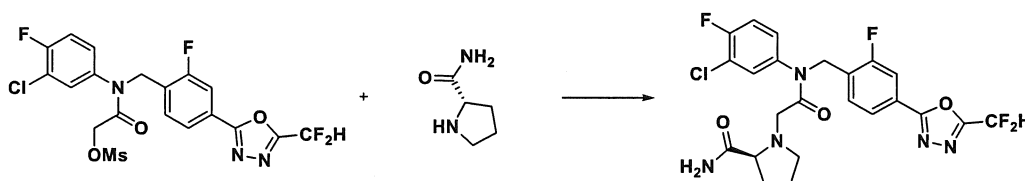
Ví dụ 88: Tổng hợp hợp chất 11537, (R)-N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl)axetamit



2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, (R)-pyrolidin-2-ylmetanol (0,015 g, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 4 g; metanol/hexan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 37,6%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (ddd, 1 H, *J* = 8,2, 6,9, 1,7 Hz), 7,75 (ddd, 1 H, *J* = 9,9, 6,1, 1,7 Hz), 7,60 (dt, 1 H, *J* = 14,8, 7,6 Hz), 7,25 – 7,05 (m, 3 H), 7,03 – 6,77 (m, 1 H), 5,08 – 4,92 (m, 2 H), 3,92 – 2,66 (m, 7 H), 2,29 – 1,47 (m, 4 H); LRMS (ES) *m/z* 513,5 (M⁺+1).

Ví dụ 89: Tổng hợp hợp chất 11538, (S)-1-(2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl)pyrolidin-2-cacboxamit



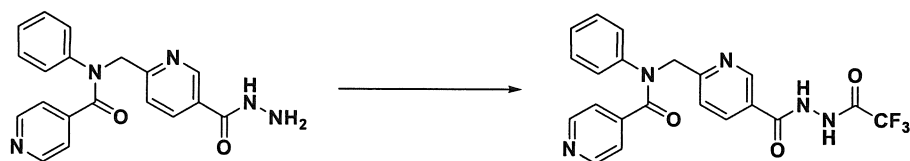
2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, (S)-pyrolidin-2-cacboxamit (0,017 g, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô

đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 79,2%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (td, 1 H, $J = 7,4, 1,6$ Hz), 7,75 (ddd, 1 H, $J = 9,8, 6,0, 1,6$ Hz), 7,60 (dt, 1 H, $J = 14,8, 7,5$ Hz), 7,25 – 7,05 (m, 2 H), 7,06 – 6,76 (m, 2 H), 5,09 – 4,91 (m, 2 H), 3,85 – 2,98 (m, 6 H), 3,18 – 3,02 (m, 1 H), 2,22 – 1,68 (m, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 526,5 ($\text{M}^+ + 1$).

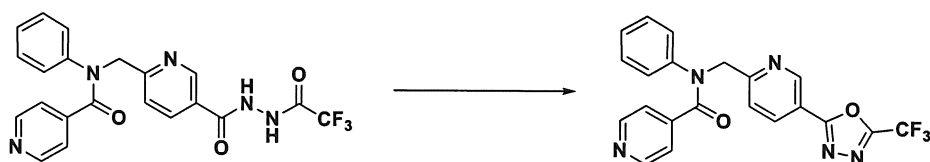
Ví dụ 90: Tổng hợp hợp chất 11584, N-phenyl-N-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit

Bước 1: Tổng hợp N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit



N-((5-(hydrazinacacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-N-phenylisonicotinamit (1,000 g, 2,879 mmol) được tổng hợp ở bước 2 của ví dụ 75, và trietylamin (0,802 ml, 5,757 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (30 ml), và anhydrit trifloaxetic (0,813 ml, 5,757 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm nóng hồi lưu trong 12 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,750 g, 61,2%) có dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11584

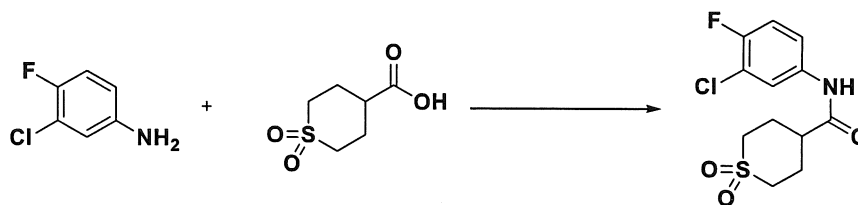


N-phenyl-N-((5-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)isonicotinamit (0,900 g, 2,030 mmol) được tổng hợp ở bước 1, 1-metoxi-N-trietylamoniosulfonyl-metanimidat (chất phản ứng Burgess, 0,484 g, 2,030 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (15 ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được làm nóng ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Dịch chiết được lọc qua màng lọc bằng chất dẻo để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 80 g; etyl axetat/hexan = 10-60%), và được cô đặc, và tiếp đó nguyên liệu thu được được tiếp tục tinh chế bằng sắc ký (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,470 g, 54,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,32 (m, 1 H), 8,54 (m, 2 H), 8,40 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,25 (m, 3 H), 7,17 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H); **LRMS** (ES) m/z 426,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 91: Tổng hợp hợp chất 11602, N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit

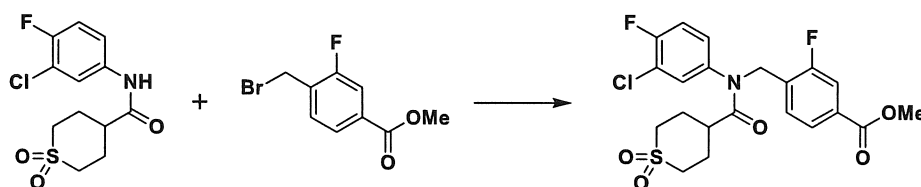
Bước 1: Tổng hợp N-(3-clo-4-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit



3-Clo-4-floanilin (0,700 g, 4,809 mmol), axit tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxylic 1,1-dioxit (0,943 g, 5,290 mmol), 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (EDC-HCl, 1,844 g, 9,618 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 1,300 g, 9,618 mmol) và

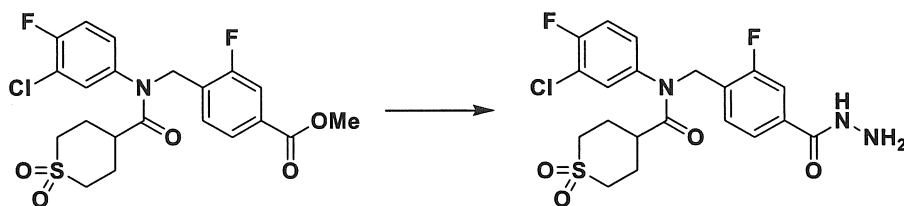
N, N-diisopropyletylamin (1,675 ml, 9,618 mmol) được pha loãng trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,988 g, 67,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-((N-(3-clo-4-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat



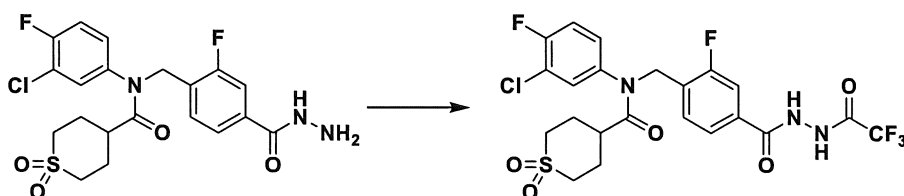
N-(3-clo-4-flophenyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit (1,000 g, 3,271 mmol) được tổng hợp ở bước 1, và natri hydrua (60,00%, 0,262 g, 6,541 mmol) đã được pha loãng trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,212 g, 4,906 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,240 g, 80,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit

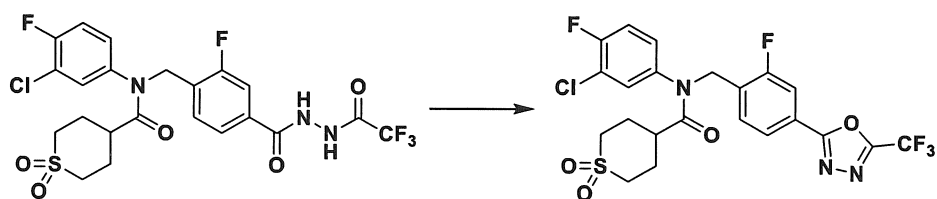


Metyl 4-((N-(3-clo-4-flophenyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamido)metyl)-3-flobenzoat (1,240 g, 2,628 mmol) được tổng hợp ở bước 2, và hydrazin monohydrat (2,554 ml, 52,554 mmol) được pha loãng trong hỗn hợp ethanol (20 ml)/nước (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 5 giờ, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,180 g, 95,2%) có dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacbonyl)benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit



N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacbonyl)benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,424 mmol) được tổng hợp ở bước 3, và trietylamin (0,118 ml, 0,848 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng và anhydrit trifloaxetic (0,180 ml, 1,271 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc 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 bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,160 g, 66,5%) dưới dạng dầu không màu.

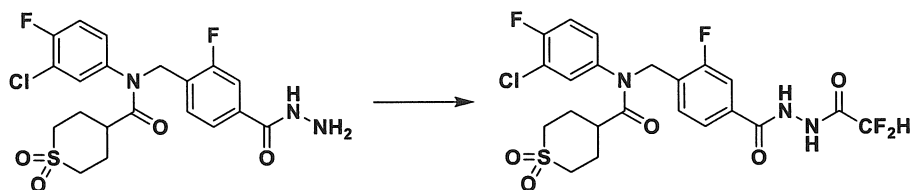
Bước 5: Tổng hợp hợp chất 11602

N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(2-(2,2,2-trifloaxetyl)hydrazin-1-cacboxyl)benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,160 g, 0,282 mmol), được tổng hợp ở bước 4, và trietylamin (0,079 ml, 0,563 mmol) được pha loãng trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua (0,033 ml, 0,423 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 19,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,76 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,7$ Hz), 7,54 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,21 – 7,12 (m, 2 H), 6,91 (ddd, 1 H, $J = 8,7, 4,1, 2,7$ Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,38 – 3,25 (m, 1 H), 2,79 (ddd, 2 H, $J = 13,9, 9,9, 3,7$ Hz), 2,50 (tt, 1 H, $J = 7,8, 3,6$ Hz), 2,43 – 2,29 (m, 2 H), 2,18 – 2,06 (m, 3 H); **LRMS** (ES) 550,4 m/z ($\text{M}^+ + 1$).

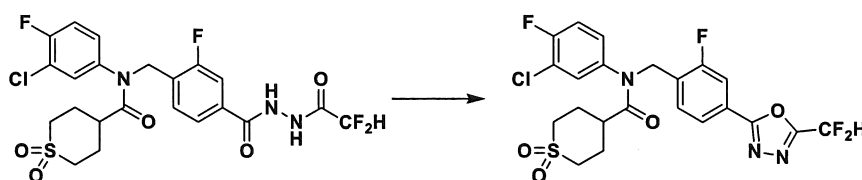
Ví dụ 92: Tổng hợp hợp chất 11603, N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit

Bước 1: Tổng hợp N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacboxyl)-2-flobenzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit



N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(2-flo-4-(hydrazincacboxyl)benzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,200 g, 0,424 mmol) được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 91, và trietylamin (0,118 ml, 0,848 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và anhydrit 2,2-difloaxetic (0,158 ml, 1,271 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,170 g, 72,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11603

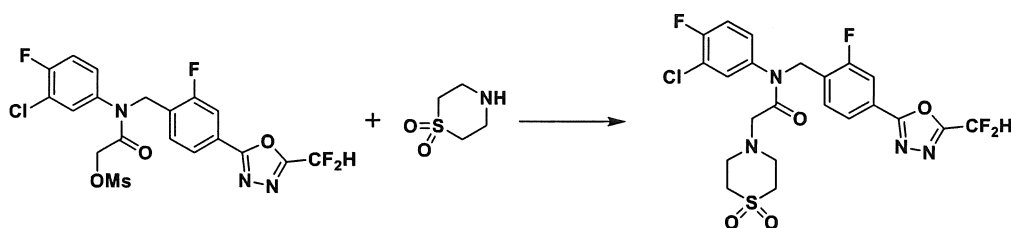


N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(2-(2,2-difloaxetyl)hydrazin-1-cacboxyl)-2-flobenzyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-cacboxamit 1,1-dioxit (0,170 g, 0,309 mmol), được tổng hợp ở bước 1, và trietylamin (0,086 ml, 0,618 mmol) được pha loãng trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansulfonyl clorua (0,036 ml, 0,464 mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g;

ethyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 9,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (dd, 1 H, $J=8,0, 1,7$ Hz), 7,75 (dd, 1 H, $J=9,9, 1,7$ Hz), 7,52 (t, 1 H, $J=7,6$ Hz), 7,21 – 7,10 (m, 2 H), 7,06 – 6,76 (m, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 3,37 – 3,26 (m, 2 H), 2,79 (ddd, 2 H, $J=13,9, 9,8, 3,6$ Hz), 2,50 (tt, 1 H, $J=7,9, 3,6$ Hz), 2,42 – 2,28 (m, 2 H), 2,19 – 2,05 (m, 2 H) ; **LRMS** (ES) m/z 532,3 (M^++1).

Ví dụ 93: Tổng hợp hợp chất 11610, N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(1,1-dioxidothiomorpholino)axetamit

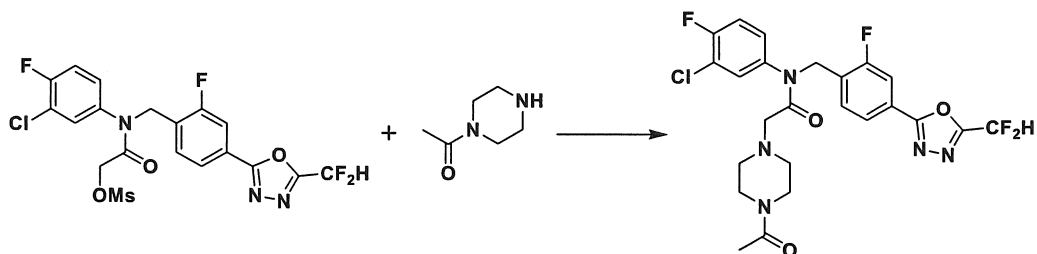


2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoethyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, thiomorpholin 1,1-dioxit (0,020 g, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 55,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (td, 1 H, $J=7,7, 1,7$ Hz), 7,74 (td, 1 H, $J=9,8, 1,7$ Hz), 7,56 (t, 1 H, $J=7,5$ Hz), 7,19 (dd, 1 H, $J=6,4, 2,6$ Hz), 7,15 (t, 1 H,

$J = 8,5$ Hz), 7,09 – 6,99 (m, 1 H), 6,97 – 6,77 (m, 1 H), 4,99 (d, 2 H, $J = 5,7$ Hz), 3,15 – 3,06 (m, 10H); **LRMS** (ES) m/z 547,4 ($M^+ + 1$).

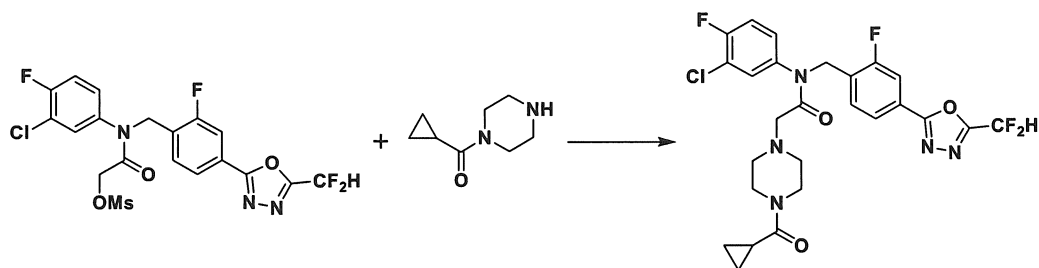
Ví dụ 94: Tổng hợp hợp chất 11611, 2-(4-axetylpiiperazin-1-yl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)axetamit



2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, 1-(piiperazin-1-yl)etan (0,019 g, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,046 g, 86,5%) dưới dạng dầu màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (ddd, 1 H, $J = 8,0, 6,3, 1,7$ Hz), 7,72 (td, 1 H, $J = 9,7, 1,7$ Hz), 7,63 – 7,54 (m, 1 H), 7,22 (dd, 1 H, $J = 6,4, 2,6$ Hz), 7,12 (t, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,07 – 7,00 (m, 1 H), 6,99 – 6,75 (m, 1 H), 4,98 (d, 2 H, $J = 4,5$ Hz), 3,62 (dt, 2 H, $J = 10,1, 4,9$ Hz), 3,48 (dt, 2 H, $J = 9,9, 4,9$ Hz), 3,00 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 2,64 – 2,38 (m, 4 H), 2,04 (d, 3 H, $J = 1,1$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 540,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 95: Tổng hợp hợp chất 11612, N-(3-clo-4-flophenyl)-2-(4-(xyclopropanacacbonyl)piiperazin-1-yl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)axetamit

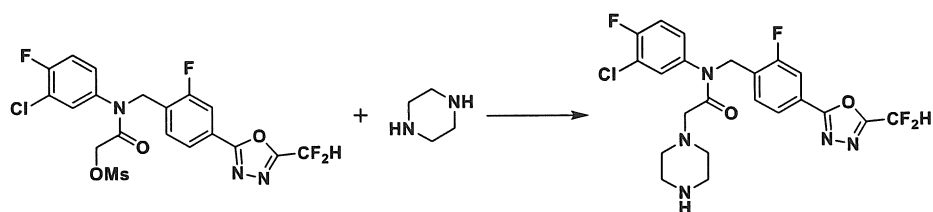


2-((3-clo-4-flophenyl)(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoetyl metansulfonat (0,050 g, 0,098 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, xyclopropyl(piperazin-1-yl)metanon (0,021 ml, 0,148 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,197 mmol) được pha loãng trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,045 g, 80,8%) dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (td, 1 H, $J = 7,1, 6,2, 1,7$ Hz), 7,73 (t, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 7,60 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,25 – 7,20 (m, 1 H), 7,12 (t, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (d, 1 H, $J = 6,4$ Hz), 7,01 – 6,74 (m, 1 H), 4,99 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 3,68 (s, 4 H), 3,03 (d, 2 H, $J = 12,1$ Hz), 2,54 (d, 4 H, $J = 35,4$ Hz), 1,68 (tt, 1 H, $J = 8,1, 4,6$ Hz), 0,95 (dt, 2 H, $J = 6,5, 3,4$ Hz), 0,74 (dq, 2 H, $J = 7,2, 3,8$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 566,4 ($\text{M}^+ + 1$).

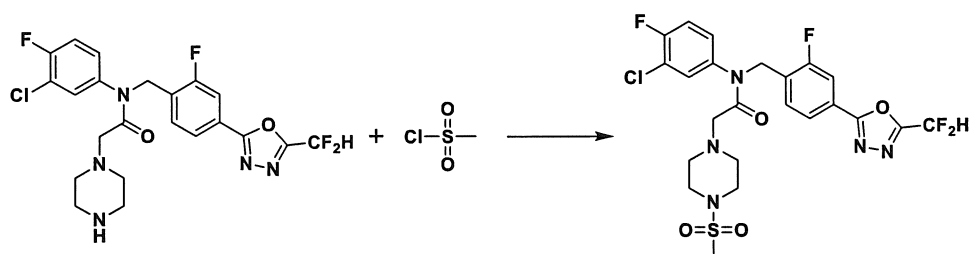
Ví dụ 96: Tổng hợp hợp chất 11613, N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)axetamit

Bước 1: Tổng hợp N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(piperazin-1-yl)axetamit



2-((3-chloro-4-fluorophenyl)(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)amino)-2-oxoethyl metanesulfonate (0,200 g, 0,394 mmol) được tổng hợp ở bước 6 của ví dụ 85, piperazin (0,051 g, 0,591 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,137 ml, 0,788 mmol) được pha loãng trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,158 g, 80,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

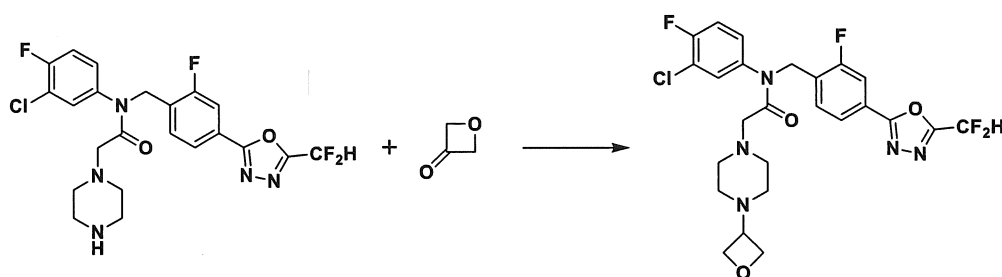
Bước 2: Tổng hợp hợp chất 11613



N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N-(4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(piperazin-1-yl)acetamide (0,050 g, 0,100 mmol) được tổng hợp ở bước 1, metansulfonyl clorua (0,012 ml, 0,151 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,201 mmol) được pha loãng trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch axit clohydric 1,0 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 93,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (ddd, 1 H, $J = 8,2, 6,4, 1,7$ Hz), 7,71 (td, 1 H, $J = 9,8, 1,7$ Hz), 7,57 (td, 1 H, $J = 7,7, 7,2, 1,7$ Hz), 7,20 (dd, 1 H, $J = 6,4, 2,6$ Hz), 7,12 (t, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,03 (td, 1 H, $J = 5,3, 4,7, 1,7$ Hz), 6,84 (dd, 1 H, $J = 51,7, 1,4$ Hz), 4,98 (d, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 3,28 – 3,19 (m, 4 H), 2,98 (s, 2 H), 2,75 (d, 3 H, $J = 1,4$ Hz), 2,59 (q, 4 H, $J = 5,7, 4,9$ Hz); LRMS (ES) m/z 576,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 97: Tổng hợp hợp chất 11614, N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)axetamit

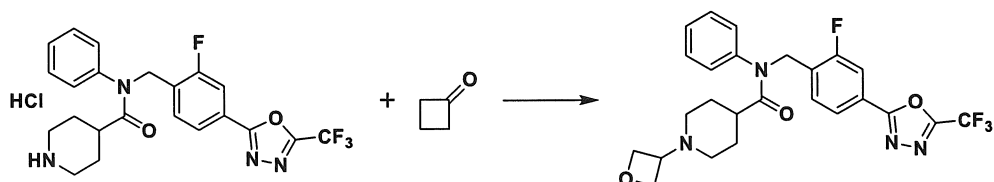


N-(3-clo-4-flophenyl)-N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-(piperazin-1-yl)axetamit (0,050 g, 0,100 mmol) được tổng hợp ở bước 1 của ví dụ 96, natri triaxetoborohydrua (0,043 g, 0,201 mmol) và oxetan-3-on (0,011 g, 0,151 mmol) được pha loãng trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch axit clohydric 1,0 N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0-5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,046 g, 82,7%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (ddd, 1 H, $J = 7,9, 6,2, 1,7$ Hz), 7,71 (td, 1 H, $J = 9,9, 1,7$ Hz), 7,59 (td, 1 H, $J = 7,6, 5,4$ Hz), 7,22 (dd, 1 H, $J = 6,5, 2,6$ Hz), 7,10 (t, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,03 (s, 1 H), 7,03 – 6,75 (m, 1 H), 4,98 (d, 2 H, $J = 4,3$

Hz), 4,67 – 4,52 (m, 4 H), 3,57 – 3,44 (m, 1 H), 2,94 (s, 2 H), 2,44 (d, 8H, $J = 60,9$ Hz); **LRMS** (ES) m/z 554,5 ($M^+ + 1$).

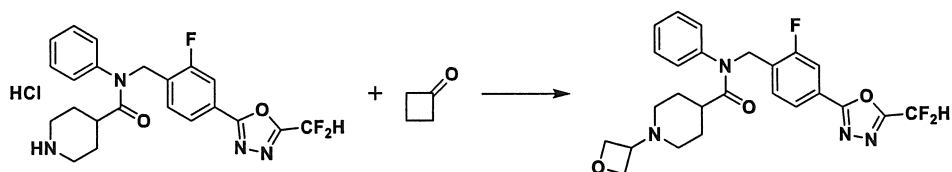
Ví dụ 98: Tổng hợp hợp chất 11621, N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



N-(2-flu-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,150 g, 0,309 mmol) được tổng hợp ở bước 5 của ví dụ 31, natri triaxetoborohydrua (0,131 g, 0,619 mmol) và xyclobutanon (0,026 g, 0,371 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0%-15%) và được cô đặc để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit (0,130 g, 83,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,85$ (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,71 (dd, 1 H, $J = 9,7, 1,7$ Hz), 7,56 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,41 – 7,31 (m, 3 H), 7,06 – 6,99 (m, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,59 (t, 2 H, $J = 6,6$ Hz), 3,46 (s, 1 H), 2,79 (s, 2 H), 2,28 (s, 1 H), 1,91 (s, 1 H), 1,73 (s, 5 H) ; **LRMS** (ES) m/z 505,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 99: Tổng hợp hợp chất 11622, N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit



N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit hydroclorua (0,150 g, 0,321 mmol) được tổng hợp ở bước 3 của ví dụ 39, natri triaxetoborohydrua (0,136 g, 0,643 mmol) và xyclobutanon (0,027 g, 0,386 mmol) được pha loãng trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; metanol/diclometan = 0%-15%) và được cô đặc để thu được N-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(oxetan-3-yl)-N-phenylpiperidin-4-cacboxamit (0,130 g, 83,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,70 (dd, 1 H, $J = 9,8, 1,7$ Hz), 7,54 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,35 (dd, 3 H, $J = 4,9, 2,0$ Hz), 7,06 – 6,99 (m, 2 H), 6,84 (d, 1 H, $J = 51,7$ Hz), 5,02 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,59 (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz), 3,45 (s, 1 H), 2,78 (s, 2 H), 2,28 (s, 1 H), 2,03 – 1,85 (m, 2 H), 1,73 (s, 4 H); **LRMS** (ES) m/z 487,2 ($\text{M}^+ + 1$).

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

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

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

Hoạt tính ức chế enzym HDAC đã được đo bằng cách sử dụng bộ công cụ (kit) phát hiện thuốc huỳnh quang HDAC6 (BML-AK511, 516) từ 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) từ Calbiochem theo quy trình giống như phương pháp kiểm tra hoạt tính enzym HDAC1. Dựa vào giá trị thu được, mỗi giá trị IC₅₀ 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	11022	Không xác định	234	427
2	11105	Không xác định	191	524
3	11106	Không xác định	1296	77
4	11107	Không xác định	509	196
5	11108	Không xác định	59	1695
6	11109	Không xác định	55	1818
7	11110	Không xác định	50	2000
8	11134	Không xác định	914	109
9	11135	Không xác định	2754	36
10	11136	Không xác định	203	493
11	11137	Không xác định	364	275
12	11138	Không xác định	285	351
13	11139	Không xác định	129	775
14	11140	Không xác định	209	478
15	11141	Không xác định	327	306
16	11142	Không xác định	330	303

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
17	11143	Không xác định	221	452
18	11157	Không xác định	90	1111
19	11158	Không xác định	90	1111
20	11159	Không xác định	127	787
21	11160	Không xác định	165	606
22	11161	Không xác định	489	204
23	11162	Không xác định	207	483
24	11163	Không xác định	221	452
25	11164	Không xác định	336	298
26	11165	Không xác định	125	800
27	11166	27248	516	194
28	11187	Không xác định	189	144
29	11188	Không xác định	107	935
30	11189	Không xác định	39	2564
31	11200	Không xác định	131	763
32	11201	Không xác định	114	877
33	11202	Không xác định	136	735
34	11203	Không xác định	144	694
35	11204	Không xác định	109	917
36	11205	Không xác định	301	332
37	11206	Không xác định	372	269
38	11207	Không xác định	123	813
39	11208	Không xác định	88	1136

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
40	11209	Không xác định	97	1031
41	11210	Không xác định	239	418
42	11211	Không xác định	74	1351
43	11212	Không xác định	89	1124
44	11213	Không xác định	128	781
45	11214	Không xác định	140	714
46	11215	Không xác định	60	1667
47	11232	Không xác định	52	1923
48	11233	Không xác định	37	2703
49	11234	Không xác định	57	1754
50	11235	Không xác định	65	1538
51	11236	Không xác định	73	1370
52	11237	Không xác định	42	2381
53	11238	Không xác định	45	2222
54	11239	Không xác định	26	3846
55	11240	Không xác định	41	2439
56	11241	Không xác định	35	2857
57	11242	Không xác định	39	2564
58	11243	Không xác định	32	3125
59	11244	Không xác định	63	1587
60	11245	Không xác định	47	2128
61	11246	Không xác định	132	758
62	11247	Không xác định	53	1887

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
63	11325	Không xác định	90	1111
64	11326	Không xác định	57	1754
65	11327	Không xác định	49	2041
66	11328	Không xác định	81	1235
67	11329	Không xác định	56	1786
68	11330	Không xác định	51	1961
69	11331	Không xác định	56	1786
70	11332	Không xác định	43	2326
71	11333	Không xác định	29	3448
72	11334	Không xác định	38	2632
73	11339	Không xác định	49	2041
74	11340	Không xác định	92	1087
75	11341	Không xác định	34	2941
76	11356	Không xác định	51	1961
77	11357	Không xác định	87	1149
78	11358	Không xác định	118	847
79	11359	Không xác định	34	2941
80	11360	Không xác định	32	3125
81	11376	Không xác định	24	4167
82	11414	Không xác định	40	2500
83	11418	Không xác định	40	2500

Ví dụ	Hợp chất	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
84	11419	Không xác định	30	3333
85	11534	Không xác định	73	1370
86	11535	Không xác định	86	1163
87	11536	Không xác định	96	1042
88	11537	Không xác định	70	1429
89	11538	Không xác định	63	1587
90	11584	Không xác định	59	1695
91	11602	Không xác định	380	263
92	11603	Không xác định	146	685
93	11610	Không xác định	145	690
94	11611	Không xác định	160	625
95	11612	Không xác định	187	535
96	11613	Không xác định	148	676
97	11614	Không xác định	84	1190
98	11621	Không xác định	279	358
99	11622	Không xác định	140	714

Như được trình bày trên bảng 2 trên đây, các hợp chất 1,3,4-oxadiazol amit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dung của chúng theo sáng chế cho thấy hoạt tính ức chế HDAC6 có tính chọn lọc cao hơn 36-3846 lần trong thử nghiệm ức chế hoạt tính HDAC1 và HDAC6.

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

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

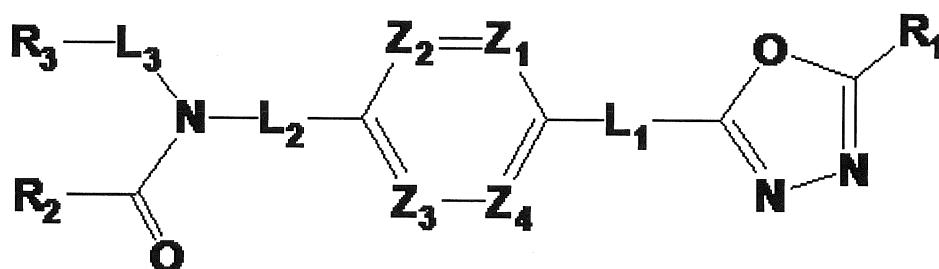
Các tế bào thần kinh hồi hải mã từ phôi chuột Sprague-Dawley (SD) vào ngày phôi 17-18 (E17-18) đã được nuôi cấy trên đĩa phủ tế bào ngoại bào để quan sát và chụp ảnh trong 7 ngày, rồi tiếp đó được xử lý với 1 μ M peptit beta-amyloid. Sau 24 giờ, tế bào thần kinh được xử lý với các hợp chất vào ngày thứ 8 trong ống nghiệm (*in vitro*) và sau 3 giờ, 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 amit, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế đã cải thiện tốc độ vận chuyển ty thể qua sợi trục thần kinh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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

[Công thức I]



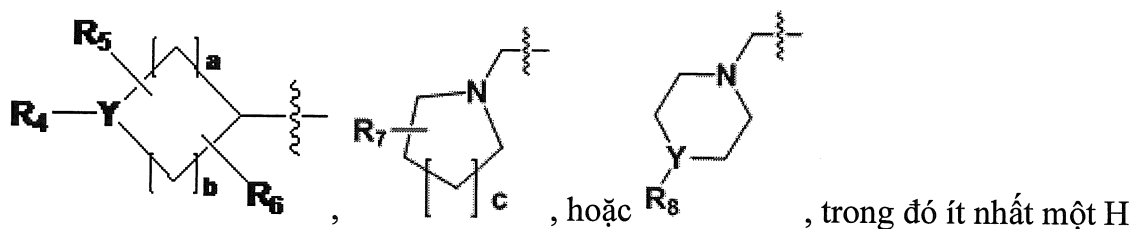
trong đó, L_1 và L_3 độc lập với nhau là liên kết hoặc $-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$;

L_2 là $-(C_1-C_2 \text{ alkylen})$;

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR^Z , trong đó ba hoặc nhiều hơn trong số Z_1 đến Z_4 có thể không đồng thời là N, và R^Z là -H hoặc -X;

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl, -heteroaryl,



, trong đó ít nhất một H của $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, -aryl hoặc -heteroaryl có thể được thế bởi -X, -OH, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$,

Y là -N-, -O- hoặc $-S(=O)_2-$,

khi Y là -N-, thì R_4 và R_8 độc lập với nhau là -H, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$, $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, benzyl hoặc nhóm

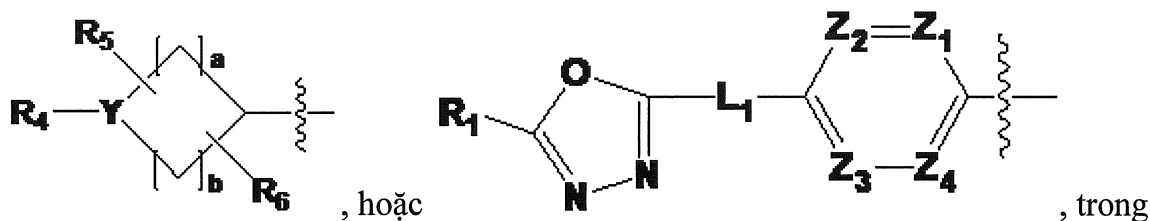
bảo vệ amin, trong đó $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử N, O hoặc S trong vòng,

và khi Y là $-O-$ hoặc $-S(=O)_2-$, thì R_4 và R_8 là không có mặt,

R_5 đến R_7 độc lập với nhau là $-H$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-OH$, $-CH_2OH$ hoặc $-C(=O)-NH_2$, và

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

R_3 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-aryl$, $-heteroaryl$,



đó ít nhất một H của $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-aryl$ hoặc $-heteroaryl$ có thể được thế độc lập với nhau bởi $-X$, $-OH$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$, và

R_4 , R_5 , R_6 , Y, a, b, R_1 , L_1 , Z_1 , Z_2 , Z_3 và Z_4 được định nghĩa như ở trên; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

2. Hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

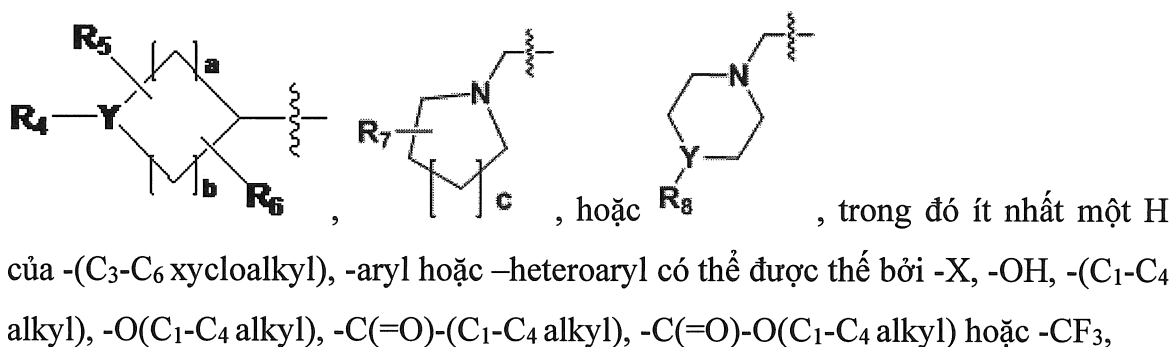
L_1 và L_3 là liên kết;

L_2 là $-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$;

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

R_1 là $-CX_2H$ hoặc $-CX_3$;

R_2 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-\text{aryl}$, $-\text{heteroaryl}$,



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

khi Y là $-\text{N}-$, R_4 và R_8 độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, benzyl hoặc nhóm bảo vệ amin, trong đó $-(C_2-C_6 \text{ heteroxycloalkyl})$ có thể bao gồm một nguyên tử O trong vòng,

và khi Y là $-\text{O}-$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2-$, thì R_4 và R_8 là không có mặt,

R_5 đến R_7 độc lập với nhau là $-\text{H}$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, và

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

R_3 là $-\text{aryl}$ hoặc $-\text{heteroaryl}$, trong đó ít nhất một H của $-\text{aryl}$ hoặc $-\text{heteroaryl}$ có thể được thế độc lập bởi $-X$, $-\text{OH}$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{O}(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-\text{CF}_3$; và

X là F, Cl, Br hoặc I.

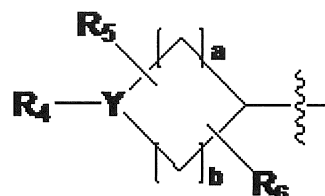
3. Hợp chất theo điểm 2, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

L_1 và L_3 là liên kết;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkylen})-$;

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

R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;



R_2 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, -pyridinyl hoặc một H của pyridinyl có thể được thế bởi -X, -OH, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$,

Y là -N-,

R_4 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

R_5 hoặc R_6 độc lập với nhau là -H hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, và

a và b độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2,

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

X là F, Cl, Br hoặc I.

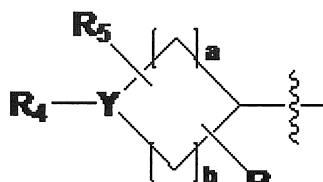
4. Hợp chất theo điểm 3, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

L_1 và L_3 là liên kết;

L_2 là $-(C_1 \text{ alkylen})-$;

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

R_1 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;



R_2 là -pyridinyl hoặc pyridinyl có thể được thế bởi -X, -OH, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-CF_3$,

Y là -N-,

R_4 là $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ hoặc $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

R_5 hoặc R_6 độc lập với nhau là -H, và

a và b độc lập với nhau là số nguyên 1 hoặc 2,

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

X là F, Cl, Br hoặc I.

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

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
1	11022		2	11105	
3	11106		4	11107	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
5	11108		6	11109	
7	11110		8	11134	
9	11135		10	11136	
11	11137		12	11138	
13	11139		14	11140	
15	11141		16	11142	
17	11143		18	11157	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
19	11158		20	11159	
21	11160		22	11161	
23	11162		24	11163	
25	11164		26	11165	
27	11166		28	11187	
29	11188		30	11189	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
31	11200		32	11201	
33	11202		34	11203	
35	11204		36	11205	
37	11206		38	11207	
39	11208		40	11209	
41	11210		42	11211	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
43	11212		44	11213	
45	11214		46	11215	
47	11232		48	11233	
49	11234		50	11235	
51	11236		52	11237	
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
57	11242		58	11243	
59	11244		60	11245	
61	11246		62	11247	
63	11325		64	11326	
65	11327		66	11328	
67	11329		68	11330	
69	11331		70	11332	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
71	11333		72	11334	
73	11339		74	11340	
75	11341		76	11356	
77	11357		78	11358	
79	11359		80	11360	
81	11376		82	11414	
83	11418		84	11419	

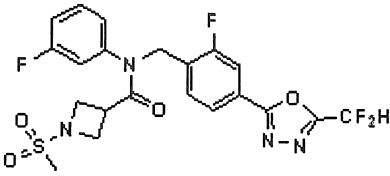
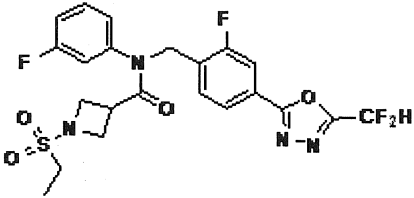
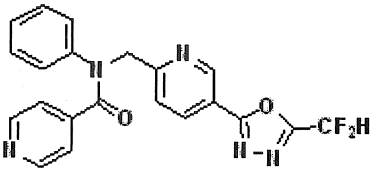
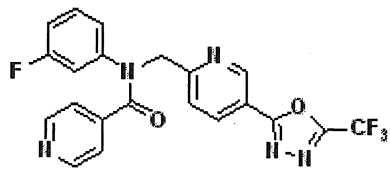
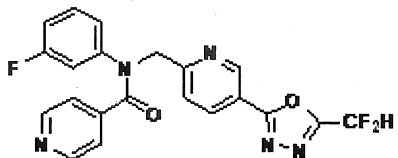
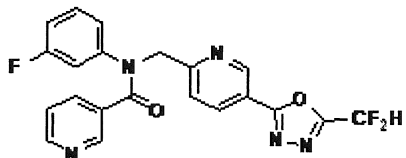
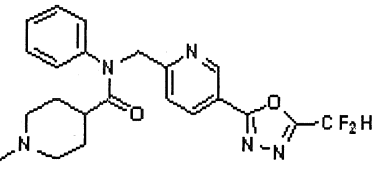
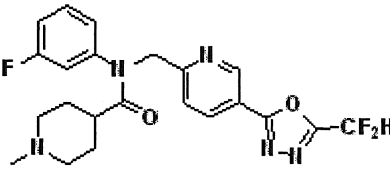
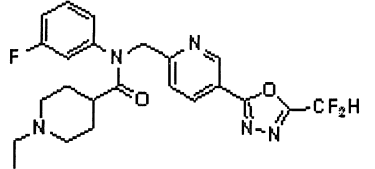
Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
85	11534		86	11535	
87	11536		88	11537	
89	11538		90	11584	
91	11602		92	11603	
93	11610		94	11611	
95	11612		96	11613	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
97	11614		98	11621	
99	11622				

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

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
7	11110		30	11189	
48	11233		52	11237	
53	11238		54	11239	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
60	11245		65	11327	
70	11332		71	11333	
72	11334		73	11339	
75	11341		79	11359	
80	11360		81	11376	

Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc	Ví dụ	Hợp chất	Cấu trúc
71	11333		72	11334	
75	11341		79	11359	
80	11360		81	11376	
82	11414		83	11418	
84	11419				

8. Dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deacetylaza chứa thành phần hoạt tính là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó.