



(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)



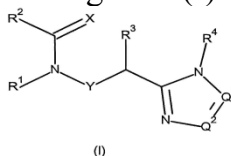
1-0033312

(51)⁸ C07D 401/04; A61K 31/506; A61P 33/14; C07D 405/14; C07D 401/14; C07D 403/04; A61K 31/454 (13) B

(21) 1-2018-04919 (22) 28/04/2017
(86) PCT/US2017/030082 28/04/2017 (87) WO2017/192385 09/11/2017
(30) 62/332,004 05/05/2016 US
(45) 25/09/2022 414 (43) 25/01/2019 370A
(73) Elanco Tiergesundheit AG (CH)
Mattenstrasse 24A, 4058 Basel, Switzerland
(72) TOSATTI, Paolo (IT); WACH, Jean-Yves (FR).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL-1,2,4-TRIAZOL VÀ HETEROARYL-TETRAZOL,
CHẾ PHẨM CHỨA CHÚNG ĐỂ PHÒNG TRỪ VẬT NGOẠI KÝ SINH

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



trong đó:

X, Q¹, Q², Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ là như được xác định trong bản mô tả;
hoặc muối của nó, là hữu ích để phòng trừ vật ngoại ký sinh. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất heteroaryl-1,2,4-triazol và heteroaryl-tetrazol và đến các chế phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu ích để phòng trừ vật ngoại ký sinh trên động vật.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế thuộc lĩnh vực phòng trừ loài gây hại, đặc biệt là phòng trừ các vật ngoại ký sinh trên động vật. Những bệnh nhiễm ký sinh trùng ảnh hưởng đáng kể đến động vật, ở dạng hậu quả của cả bản thân bệnh nhiễm này lẫn các bệnh do chuyển nhiễm bởi ký sinh trùng. Ngoài ra, bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật nuôi có thể gây ra tổn thất đáng kể về kinh tế. Ví dụ, đã thấy vấn đề này trong công nghiệp chăn nuôi gia súc, đặc biệt là, sự gây hại của tíc đã gây ra những tổn thất to lớn. Khi cho một lượng lớn tíc tấn công, chúng tiêu thụ lượng lớn máu, điều này có thể dẫn đến bệnh thiếu máu và suy dinh dưỡng. Ngoài ra, sự kích thích do tíc gây ra cũng dẫn đến làm cho gia súc giảm tiêu thụ thực phẩm. Tất cả các yếu tố này tác động bất lợi đến sản lượng sữa và làm giảm trọng lượng (Rajput *et al.*, J. Zhejiang Univ. SCIENCE B, 2006, 7(11):912-921). Ngoài ra, tíc còn gây tổn hại cho da (Rajput *et al.*) và làm cho gia súc bị nhiễm nấm và vi khuẩn. Đã biết rằng có một số bệnh bị truyền nhiễm do sự truyền mầm bệnh bởi tíc, trong số những bệnh này có thể kể đến bệnh nhiễm ký sinh trùng *Babesia* ở bò, còn được biết đến như là bệnh lê dạng trùng ở bò hoặc bệnh sốt nước dạng đỏ, và bệnh biên trùng ở bò, còn biết đến như là bệnh mật (Rajput *et al.*). Những bệnh này dẫn đến giảm trọng lượng, giảm sản lượng sữa và tăng tỷ lệ tử vong.

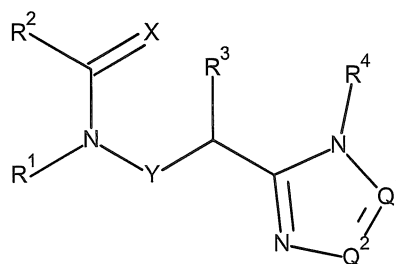
Có nhiều hợp chất có bán trên thị trường thường được sử dụng để phòng trừ vật ngoại ký sinh. Đối với những động vật nuôi, các hoạt chất này gồm amitraz; fluaazuron; pyrethroid tổng hợp, ví dụ permethrin; các lacton vòng lớn, ví dụ ivermectin; và các hợp chất phosphat hữu cơ. Đối với thú nuôi, các hoạt chất này gồm fipronil; pyrethroid tổng hợp; và các chất ức chế kênh clorua qua cổng GABA, ví dụ fluralaner. Mặc dù có rất nhiều sản phẩm khác nhau trên thị trường, vẫn có nhu cầu về các hợp chất thay thế mà có hiệu quả trong phòng trừ vật ngoại ký sinh.

WO 2006/004924 bộc lộ một loạt hợp chất heteroaryl-imidazol, là tác nhân điều biến thụ thể CXCR3. Các tác nhân điều biến thụ thể CXCR3 hữu dụng trong điều trị và phòng ngừa một số bệnh và rối loạn viêm và điều biến miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất heteroaryl-1,2,4-triazol và heteroaryl-tetrazol mới, hữu dụng trong việc phòng trừ các loài gây hại, đặc biệt là phòng trừ các vật ngoại ký sinh trên động vật.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



(I)

trong đó:

X là O hoặc S;

Q¹ và Q² độc lập là CR⁵ hoặc N, với điều kiện ít nhất một trong số Q¹ và Q² là N;

Y là một liên kết trực tiếp hoặc CH₂;

R¹ là H; C₁-C₆alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ: CN, CONH₂, COOH, NO₂ và -Si(CH₃)₃; C₁-C₆haloalkyl; C₂-C₆alkenyl; C₂-C₆haloalkenyl; C₂-C₆alkynyl; C₂-C₆haloalkynyl; C₃-C₄xycloalkyl-C₁-C₂alkyl- trong đó, C₃-C₄xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo; oxetan-3-yl-CH₂-; hoặc benzyl tùy ý được thế bằng halo hoặc C₁-C₃haloalkyl;

R² là phenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin, trong đó phenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin này tùy ý được thế bằng từ một đến ba phần

từ thế, với điều kiện (các) phần tử thế này không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết

với nhóm $\text{—}\overset{\text{X}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$, mỗi gốc độc lập được chọn từ: C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃thiohaloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halo, NO₂, SF₅, CN, CONH₂, COOH và C(S)NH₂;

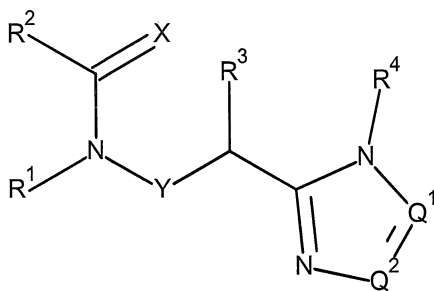
R³ là C₁-C₃alkyl hoặc C₁-C₃haloalkyl;

R⁴ là pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin, trong đó pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ: C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₃-C₄xycloalkyl, halo hoặc hydroxy;

R⁵ là H, C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₃-C₄xycloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃alkoxyC(O)- hoặc (C₁-C₃alkoxy)₂CH-;

hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



(I)

trong đó:

X là O hoặc S;

Q¹ và Q² độc lập là CR⁵ hoặc N, với điều kiện ít nhất một trong số Q¹ và Q² là N;

Y là một liên kết trực tiếp hoặc CH₂;

R¹ là H; C₁-C₆alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ: CN, CONH₂, COOH và NO₂; C₁-C₆haloalkyl; C₂-C₆alkenyl; C₂-C₆haloalkenyl; C₂-C₆alkynyl; C₂-C₆haloalkynyl; C₃-C₄cycloalkyl-C₁-C₂alkyl- trong đó, C₃-C₄cycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo; oxetan-3-yl-CH₂-; hoặc benzyl tùy ý được thế bằng halo hoặc C₁-C₃haloalkyl;

R² là phenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin, trong đó phenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin này tùy ý được thế bằng từ một đến ba phần tử thế, với điều kiện (các) phần tử thế này không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết

với nhóm $\text{---}\overset{\text{X}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---}$, mỗi gốc độc lập được chọn từ: C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃thiohaloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halo, NO₂, SF₅, CN, CONH₂ và COOH;

R³ là C₁-C₃alkyl hoặc C₁-C₃haloalkyl;

R⁴ là pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin, trong đó pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ: C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₃-C₄cycloalkyl, halo hoặc hydroxy;

R⁵ là H, C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₃-C₄cycloalkyl hoặc C₁-C₃alkoxy;

hoặc muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chứa hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, và ít nhất một chất mang thích hợp.

Sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, để sử dụng trong điều trị. Sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, để sử dụng trong việc phòng trừ ký sinh trùng trong hoặc trên động vật. Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, để sử dụng trong việc phòng trừ vật ngoại ký sinh trên động vật. Sáng chế còn đề xuất hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, để sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh do vật ngoại ký sinh truyền nhiễm.

Phần mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, để sản xuất thuốc dùng để phòng trừ ký sinh trùng trong hoặc trên động vật. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, để sản xuất thuốc dùng để phòng trừ vật ngoại ký sinh trên động vật. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, để sản xuất thuốc dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh do vật ngoại ký sinh truyền nhiễm.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, trong phòng trừ ký sinh trùng trong hoặc trên động vật. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, trong phòng trừ vật ngoại ký sinh trên động vật.

Sáng chế đề xuất phương pháp phòng trừ ký sinh trùng trong hoặc trên động vật cần phòng trừ bao gồm bước cung cấp một lượng hữu hiệu hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó. Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng trừ vật ngoại ký sinh trên động vật cần phòng trừ bao gồm bước cung cấp một lượng hữu hiệu hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó. Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh do vật ngoại ký sinh truyền nhiễm bao gồm bước cung cấp một lượng hữu hiệu hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, cho động vật cần phòng trừ.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp phòng trừ các loài gây hại bao gồm việc cho các loài gây hại hoặc môi trường sống của chúng tiếp xúc với một lượng hữu hiệu hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆alkyl” được dùng để chỉ mạch béo no hóa trị một, thẳng hoặc nhánh, chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, và các gốc tương tự.

Tương tự, thuật ngữ “C₁-C₃alkyl” gồm metyl, etyl, isopropyl, và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆haloalkyl” được dùng để chỉ gốc C₁-C₆alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, những nguyên tử này có thể

là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ gồm triflometyl, 2-floetyl, 3-flopropyl, 3,3,3-triflopropyl, 4-clobutyl, và các gốc tương tự.

Tương tự, thuật ngữ “C₁-C₃haloalkyl” gồm triflometyl, 2-floetyl, 3-flopropyl, 3,3,3-triflopropyl, và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₃thiohaloalkyl” được dùng để chỉ gốc C₁-C₃haloalkyl liên kết qua nguyên tử lưu huỳnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₃-C₄xycloalkyl” được dùng để chỉ xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₃-C₄xycloalkyl-C₁-C₂alkyl-” được dùng để chỉ C₃-C₄xycloalkyl liên kết qua mạch C₁-C₂alkyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₂-C₆alkenyl” được dùng để chỉ mạch alkenyl thẳng hoặc nhánh có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon và một nối đôi, ví dụ, etenyl, prop-1-enyl, but-2-enyl, và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₂-C₆haloalkenyl” được dùng để chỉ gốc C₂-C₆alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo, các nguyên tử này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₂-C₆alkynyl” được dùng để chỉ mạch alkynyl thẳng hoặc nhánh có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon và một nối ba, ví dụ, etynyl, prop-2-ynyl, but-3-ynyl, và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₂-C₆haloalkynyl” được dùng để chỉ gốc C₂-C₆alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo, các nguyên tử này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halo” được dùng để chỉ nguyên tử clo, brom, iot hoặc flo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₃alkoxy” được dùng để chỉ mạch alkyl thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon gắn vào nguyên tử oxy, ví dụ, etoxy, propoxy, tert-butoxy, và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₃haloalkoxy” được dùng để chỉ gốc C₁-C₃alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, các nguyên tử này có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ gồm triflometoxy, 2-floetoxo, 3-flopropoxy, 3,3,3-triflopropoxy, 4-clobutoxy, và các gốc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phòng trừ” được dùng để chỉ việc làm giảm số lượng loài gây hại hoặc ký sinh trùng, loại bỏ các loài gây hại hoặc ký sinh trùng và/hoặc còn phòng ngừa sự gây hại của ký sinh trùng hoặc loài gây hại.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” được dùng để chỉ việc ngăn chặn, làm chậm, chấm dứt hoặc làm đảo ngược tiến trình hoặc mức nghiêm trọng của bệnh hoặc triệu chứng đang mắc phải.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phòng ngừa” được dùng để chỉ việc tránh khỏi sự phát triển bệnh hoặc triệu chứng ở động vật.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “động vật” có thể được dùng để chỉ động vật có vú hoặc động vật khác động vật có vú, như chim hoặc cá. Đối với động vật có vú, thì có thể là người hoặc động vật có vú không phải người. Các động vật có vú không phải người gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các động vật nuôi và các động vật bầu bạn. Các động vật nuôi gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gia súc, lạc đà, lợn, cừu, dê và ngựa. Các động vật bầu bạn gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chó, mèo và thỏ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “loài gây hại” gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loài gây hại là động vật và thực vật. Thuật ngữ này bao hàm tất cả các giai đoạn trong vòng đời của loài gây hại.

“Ký sinh trùng” là loài gây hại mà sống trong hoặc trên động vật chủ và hưởng lợi bằng cách lấy chất dinh dưỡng của động vật chủ. “Vật nội ký sinh” là ký sinh trùng mà sống trong động vật chủ. “Vật ngoại ký sinh” là ký sinh trùng mà sống trên động vật chủ. Các vật ngoại ký sinh gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ve bét, côn trùng và các loài giáp xác (ví dụ rận biển). Phân nhóm ve bét (hoặc Acarina) gồm tíc và mite. Tíc gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loài thuộc chi sau: *Rhipicephalus*, ví dụ, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* và *Rhipicephalus sanguineus*; *Amblyomma*;

Dermacentor; *Haemaphysalis*; *Hyalomma*; *Ixodes*; *Rhipicentor*; *Margaropus*; *Argas*; *Otobius*; và *Ornithodoros*. Mite gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loài thuộc chi sau: *Chorioptes*, ví dụ *Chorioptes bovis*; *Psoroptes*, ví dụ *Psoroptes ovis*; *Cheyletiella*; *Dermanyssus*; ví dụ *Dermanyssus gallinae*; *Ortnithonyssus*; *Demodex*, ví dụ *Demodex canis*; *Sarcoptes*, ví dụ *Sarcoptes scabiei*; và *Psorergates*. Côn trùng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loài thuộc các bộ: Siphonaptera, Diptera, Phthiraptera, Lepidoptera, Coleoptera và Homoptera. Các loài thuộc bộ Siphonaptera gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Ctenocephalides felis* và *Ctenocephalides canis*. Các loài thuộc bộ Diptera gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Musca spp*; ruồi Bot, ví dụ *Gasterophilus intestinalis* và *Oestrus ovis*; ruồi cát; ruồi ngựa, ví dụ *Haematopota spp.* và *Tabanus spp.*; *haematobia*, ví dụ *haematobia irritans*; *Stomoxys*; *Lucilia*; ruồi nhú; và muỗi. Các loài thuộc loại Phthiraptera gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rận hút máu và rận rậm lông, ví dụ *Bovicola Ovis* và *Bovicola Bovis*.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được dùng để chỉ lượng hoặc liều lượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối của nó, mà khi cung cấp ở dạng liều đơn hoặc liều đa cho động vật, thì tạo ra tác dụng mong muốn trong hoặc trên động vật.

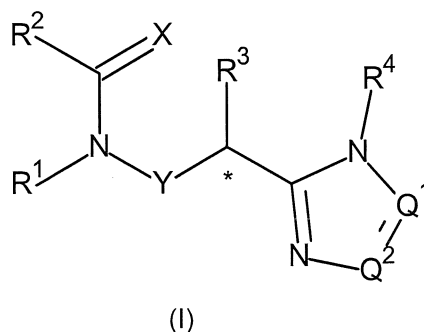
Lượng hữu hiệu có thể dễ dàng được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, được xem là người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết và bằng cách quan sát kết quả thu được từ những trường hợp tương tự. Khi xác định lượng hữu hiệu, một số yếu tố được xem xét bởi bác sỹ gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: động vật có vú thuộc loài gì; kích thước, tuổi tác, và tình trạng sức khỏe chung; ký sinh trùng dự định phòng trừ và mức gây hại; rối loạn hoặc bệnh cụ thể có liên quan; mức hoặc tính liên quan hoặc mức trầm trọng của rối loạn hoặc bệnh; đáp ứng của đối tượng; hợp chất cụ thể được cung cấp; phương thức cung cấp; những đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được cung cấp; chế độ liều được chọn; việc sử dụng thuốc đồng thời; và các sự kiện có liên quan khác.

Các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp cho động vật theo đường bất kỳ mà có tác dụng như mong muốn, gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường tại chỗ, miệng, ngoài đường tiêu hóa và dưới da. Việc dùng tại chỗ là được ưu tiên. Các chế

phẩm thích hợp để cung cấp tại chỗ gồm, ví dụ, dung dịch, nhũ tương và huyền phù và có thể ở dạng dùng để rót lên, chấm lên, phun lên, phun có chần hoặc ngâm. Theo cách khác, các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp bằng vòng hoặc thẻ gắn vào tai.

Các dạng muối của các hợp chất của sáng chế gồm cả các muối được dụng và các muối chấp nhận được trong thú y. Các muối được dụng và chấp nhận được trong thú y và phương pháp thông thường để điều chế chúng đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xin xem, ví dụ, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986); Bastin, R.J., *et al.* "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," *Organic Process Research and Development*, **4**: 427-435 (2000); và Berge, S.M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ thấy rằng các hợp chất của sáng chế dễ dàng được chuyển hóa thành và có thể được tách ra ở dạng muối, như muối hydroclorua, theo các kỹ thuật và điều kiện kỹ thuật đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ thấy rằng các hợp chất của sáng chế dễ dàng được chuyển hóa thành và có thể được tách ra ở dạng bazơ tự do tương ứng từ muối tương ứng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng các hợp chất có công thức I chứa nguyên tử cacbon không đối xứng mà được chỉ ra bởi dấu hoa thị trong cấu trúc dưới đây:



Phạm vi của sáng chế bao hàm cả các raxemat và các chất đồng phân đối ảnh riêng. Các hợp chất có đặc trưng hóa học lập thể được ưu tiên được chỉ ra dưới đây.

Các hợp chất có công thức I được ưu tiên, hoặc các muối của chúng, gồm các hợp chất có một hoặc nhiều dấu hiệu sau:

- a) Y là một liên kết trực tiếp;
- b) X là O;
- c) X là S;
- d) R^3 là methyl;
- e) Q^1 là N;
- f) Q^2 là CR^5 và R^5 là H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxyC(O)-, hoặc $(C_1$ - C_3 alkoxy) $_2$ CH-;
- g) Q^2 là CR^5 và R^5 là H, C_1 - C_3 alkyl, hoặc $(C_1$ - C_3 alkoxy) $_2$ CH-;
- h) Q^2 là CR^5 và R^5 là H hoặc C_1 - C_3 alkyl;
- i) Q^2 là CR^5 và R^5 là H, methyl hoặc $(CH_3CH_2O)_2$ CH-;
- j) Q^2 là CR^5 và R^5 là H hoặc methyl;
- k) Q^2 là CR^5 và R^5 là H;
- l) Q^1 là N, Q^2 là CR^5 và R^5 là H, methyl hoặc $(CH_3CH_2O)_2$ CH-;
- m) Q^1 là N, Q^2 là CR^5 và R^5 là H hoặc methyl;
- n) R^4 là 2-pyridin; hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C_1 - C_3 alkoxy hoặc halo;
- o) R^4 là 2-pyridin; hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C_1 - C_3 alkoxy;
- p) R^4 là 2-pyridin hoặc 2-pyrimidin;
- q) R^4 là 2-pyrimidin;

r) R^1 là H; C_1 - C_6 haloalkyl; C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng CN hoặc $Si(CH_3)_3$; C_3 - C_6 alkynyl; C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_2 alkyl, trong đó C_3 - C_4 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo; oxetan-3-yl- CH_2 -; hoặc benzyl tùy ý được thế bằng halo;

s) R^1 là H; C_1 - C_6 haloalkyl; C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng CN hoặc $Si(CH_3)_3$; C_3 - C_6 alkynyl; hoặc C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_2 alkyl-, trong đó C_3 - C_4 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo;

t) R^1 là C_1 - C_6 haloalkyl; C_1 - C_6 alkyl; C_3 - C_6 alkynyl; C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_2 alkyl-, trong đó C_3 - C_4 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo;

u) R^1 là xyclopropyl- CH_2 -, n-propyl, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ -, 2,2-difloxycyclopropyl- CH_2 -, 2,2-dicloxycyclopropyl- CH_2 -, H, CH_3 -, $(CH_3)_3SiCH_2$ -, CH_3CH_2 - hoặc CN- CH_2 -;

v) R^1 là xyclopropyl- CH_2 -, n-propyl, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ -, 2,2-difloxycyclopropyl- CH_2 - hoặc 2,2-dicloxycyclopropyl- CH_2 -;

w) R^1 là xyclopropyl- CH_2 -, n-propyl, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ -, 2,2-difloxycyclopropyl- CH_2 -, H, CH_3 , $(CH_3)_3SiCH_2$ - hoặc CH_3CH_2 -;

x) R^1 là xyclopropyl- CH_2 -, n-propyl, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ -, hoặc 2,2-difloxycyclopropyl- CH_2 -;

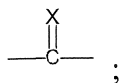
x) R^1 là xyclopropyl- CH_2 -, n-propyl, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 - hoặc $FCH_2CH_2CH_2$ -;

y) R^1 là $CH\equiv C-CH_2$ -, xyclopropyl- CH_2 -, H hoặc CH_3 ;

z) R^1 là $CH\equiv C-CH_2$ - hoặc xyclopropyl- CH_2 -;

aa) R^1 là xyclopropyl- CH_2 -;

bb) R^2 là phenyl, 3-pyridin hoặc 4-pyridin được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ: C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, halo, CN hoặc $C(S)NH_2$, với điều kiện (các) phần tử thế này không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết với nhóm



cc) R^2 là phenyl, 3-pyridin hoặc 4-pyridin được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ: C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, halo hoặc CN, với điều kiện

(các) phần tử thế này không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết với nhóm $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \text{---C---} \end{array};$

dd) R^2 là phenyl hoặc 3-pyridin được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ: C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, halo hoặc CN, với điều kiện (các)

phần tử thế này không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết với nhóm $\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ \text{---C---} \end{array};$

ee) R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometoxyphenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, 5-triflometylpyridin-3-yl, 3-bromo-5-triflometylphenyl, 3-xyano-5-triflometyl-phenyl hoặc 2,6-bis(triflometyl)pyridin-4-yl;

ff) R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometoxyphenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, 5-triflometylpyridin-3-yl, 3-bromo-5-triflometylphenyl hoặc 3-xyano-5-triflometyl-phenyl;

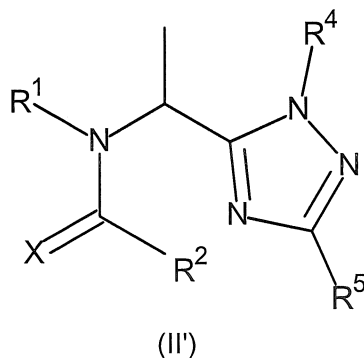
gg) R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometoxyphenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, hoặc 5-triflometylpyridin-3-yl;

hh) R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, 5-triflometylpyridin-3-yl hoặc 3-xyano-5-triflometylphenyl;

ii) R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl hoặc 5-triflometylpyridin-3-yl;

jj) R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl.

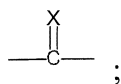
Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế là các hợp chất có công thức II':



X là O hoặc S;

R^1 là H; C_1 - C_6 haloalkyl; C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng CN hoặc $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; C_3 - C_6 alkynyl; C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_2 alkyl, trong đó C_3 - C_4 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo; oxetan-3-yl- CH_2 -; hoặc benzyl tùy ý được thế bằng halo;

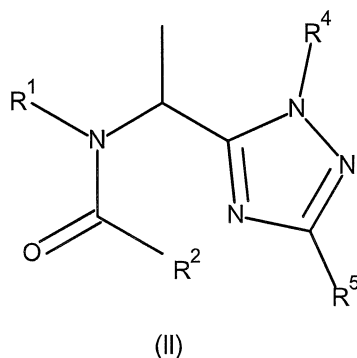
R^2 là phenyl, 3-pyridin hoặc 4-pyridin được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ: C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, halo, CN hoặc $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, với điều kiện (các) phần tử thế này không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết với nhóm



R^4 là 2-pyridin; hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C_1 - C_3 alkoxy hoặc halo;

R^5 là H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy $\text{C}(\text{O})$ - hoặc $(C_1$ - C_3 alkoxy) $_2\text{CH}$ -, hoặc muối của chúng.

Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế là các hợp chất có công thức II:



trong đó:

R^1 là C_1 - C_6 haloalkyl; C_1 - C_6 alkyl; C_3 - C_6 alkynyl; hoặc C_3 - C_4 xycloalkyl- C_1 - C_2 alkyl, trong đó C_3 - C_4 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo;

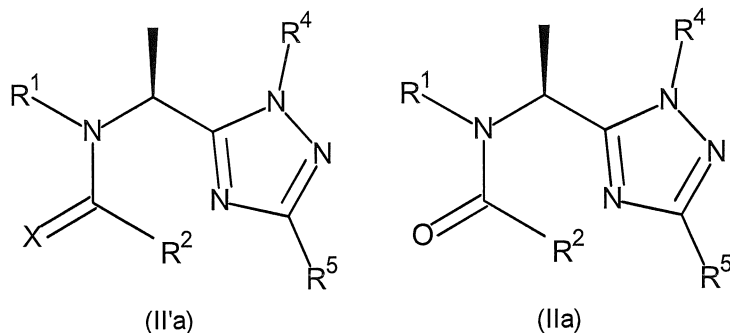
R^2 là phenyl hoặc 3-pyridin được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 haloalkoxy, halo hoặc CN, với điều kiện (các) phần tử thế này

không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết với nhóm $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$;

R^4 là 2-pyridin; hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C_1 - C_3 alkoxy;

R^5 là H hoặc C_1 - C_3 alkyl, hoặc muối của chúng.

Các hợp chất được đặc biệt ưu tiên của sáng chế là các hợp chất có công thức II'a hoặc IIa:



trong đó X, R^1 , R^2 , R^4 và R^5 được xác định lần lượt như đối với công thức II' hoặc công thức II; hoặc muối của chúng.

Các hợp chất được ưu tiên có công thức I, II' và II'a, hoặc muối của chúng, gồm các hợp chất, trong đó R^1 là xyclopropyl-CH₂-, n-propyl, CH₃-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difloxypropyl-CH₂-, 2,2-dicloxypropyl-CH₂-, H, CH₃, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂-, hoặc CN-CH₂-; R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometoxyphenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, 5-triflometylpyridin-3-yl, 3-bromo-5-triflometylphenyl, 3-xyano-5-triflometylphenyl hoặc 2,6-bis(triflometyl)pyridin-4-yl; R^4 là 2-pyridin, hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C₁-C₃alkoxy; và R^5 là H, metyl hoặc (CH₃CH₂O)₂CH-.

Các hợp chất được ưu tiên có công thức I, II', II, II'a và IIa, hoặc muối của chúng, gồm các hợp chất, trong đó R^1 là xyclopropyl-CH₂-, n-propyl, CH₃-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difloxypropyl-CH₂- hoặc 2,2-dicloxypropyl-CH₂-; R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometoxyphenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, hoặc 5-triflometylpyridin-3-yl; R^4 là 2-pyridin, hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C₁-C₃ alkoxy và R^5 là H hoặc metyl.

Các hợp chất được ưu tiên khác có công thức I, II', II, II'a và IIa, hoặc muối của chúng, gồm các hợp chất, trong đó R^1 là xyclopropyl-CH₂-, n-propyl, CH₃-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂- hoặc 2,2-difloxypropyl-CH₂-; R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometoxyphenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanometyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, hoặc 5-triflometylpyridin-3-yl; R^4 là 2-pyridin, hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C₁-C₃alkoxy; và R^5 là H hoặc metyl.

Các hợp chất được ưu tiên khác có công thức I, II', II, II'a và IIa, hoặc muối của chúng, gồm các hợp chất, trong đó R^1 là xyclopropyl-CH₂-, n-propyl, CH₃-CH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂- hoặc FCH₂CH₂CH₂-; R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl hoặc 5-triflometylpyridin-3-yl; R^4 là 2-pyridin hoặc 2-pyrimidin; và R^5 là H hoặc metyl.

Các hợp chất được ưu tiên khác có công thức I, II', và II'a, hoặc muối của chúng, gồm các hợp chất, trong đó R^1 là $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, xyclopropyl- CH_2- , H hoặc CH_3 ; R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, 5-triflometylpyridin-3-yl hoặc 3-xyano-5-triflometylphenyl; R^4 là 2-pyridin, hoặc 2-pyrimidin; và R^5 là H, metyl hoặc $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-$.

Hợp chất được ưu tiên của sáng chế là N-(xyclopropylmetyl)-N-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid, hoặc muối của nó. Hợp chất được đặc biệt ưu tiên là N-(xyclopropylmetyl)-N-[(1S)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid, hoặc muối của nó. Hợp chất được ưu tiên khác của sáng chế là N-prop-2-ynyl-N-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid, hoặc muối của nó. Hợp chất được ưu tiên đặc biệt là N-prop-2-ynyl-N-[(1S)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid, hoặc muối của nó. Hợp chất được ưu tiên khác của sáng chế là N-metyl-N-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid, hoặc muối của nó. Hợp chất được ưu tiên đặc biệt là N-metyl-N-[(1S)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid, hoặc muối của nó.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ ký sinh trùng. Đặc biệt, chúng hữu dụng để phòng trừ vật ngoại ký sinh trên động vật. Theo một phương án, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ tíc trên gia súc. Theo một phương án khác, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ tíc trên cừu. Theo một phương án khác nữa, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ rận trên cừu. Theo một phương án khác nữa, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ tíc trên chó hoặc mèo. Theo một phương án khác nữa, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ bọ chét trên chó hoặc mèo. Theo một phương án khác nữa, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ rận trên chó hoặc mèo.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh, ví dụ các bệnh virus, vi khuẩn và động vật nguyên sinh, bị truyền nhiễm bởi vật ngoại ký sinh. Đặc biệt, chúng có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng Babesia, bệnh biên trùng và bệnh Lyme.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác có tác dụng chống ký sinh trùng hoặc loài gây hại, gồm afoxolaner, fluralaner, lotilaner, surolaner, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, parabendazol, tiabendazol, triclabendazol, amitraz, demiditraz, clorsulon, closantel, oxyclozanol, rafoxanil, cyphenothrin, flumethrin, permethrin, cyromazin, derquantel, diamphenetol, dixyclanil, dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, thiamethoxam, abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, moxidectin, selamectin, milbemyxin oxim, emodepsit, epsiprantel, fipronil, fluazuron, fluhexafon, indoxacarb, levamisol, lufenuron, metaflumizon, methopren, monepantel, morantel, niclosamid, nitroscanat, nitroxylin, novaluron, oxantel, praziquantel, pyrantel, pyriprol, pyriproxyfen, sisapronil, spinosad, spinetoram và triflumezopyrim.

Các hợp chất có công thức I, II', II, II'a và IIa có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình và kỹ thuật tiêu chuẩn trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể hơn, các hợp chất có công thức I, II', II, II'a và IIa có thể được điều chế như nêu trong các sơ đồ, phương pháp ví dụ dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng các bước riêng rẽ trong các sơ đồ dưới đây có thể được điều chỉnh để tạo ra các hợp chất có công thức I, II', II, II'a và IIa. Các chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu là dễ dàng có được đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các phần tử thể, trừ khi được chỉ ra cụ thể khác, được xác định như trên đây.

Một số nguyên tử cacbon không đối xứng không được chỉ ra và một số phần tử thể được lược bỏ trong các sơ đồ dưới đây cho rõ ràng và điều này không được dự định làm hạn chế nội dung mà các sơ đồ này chuyển tải theo cách bất kỳ. Ngoài ra, các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ có thể được tách hoặc phân giải bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này vào thời điểm thích hợp trong quá trình tổng hợp các hợp chất của sáng chế hoặc các muối được dùng của chúng theo các phương pháp như phương pháp kết tinh chọn lọc hoặc sắc ký không đối xứng chiral (Xin xem ví dụ, J. Jacques, et al., "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and

Sons, Inc., 1981, và E.L. Eliel and S.H. Wilen,” *Stereochemistry of Organic Compounds*”, Wiley-Interscience, 1994).

Các chữ viết tắt và các ký hiệu

AcOH: axit axetic

aq.: nước hoặc trong nước

br: rộng

d: vạch đôi

DCC: N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

DIPEA: diisopropyletylamin

DMF: N,N-dimetylformamit

DMSO: dimetylsulfoxit

ee: dư chất đồng phân đối ảnh

eq.: đương lượng

ES: ion hóa phun điện tử

EtOAc: etyl axetat

HATU: 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit
hexaflophosphat

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol hydrat

HPLC: sắc ký lỏng hiệu suất cao

iPrOH: isopropanol

J: hằng số kết hợp

LCMS: sắc ký lỏng - phổ khối

m/z: tỷ lệ khối lượng trên điện tích

M: nồng độ molal

m: đa vạch

MeOH: metanol

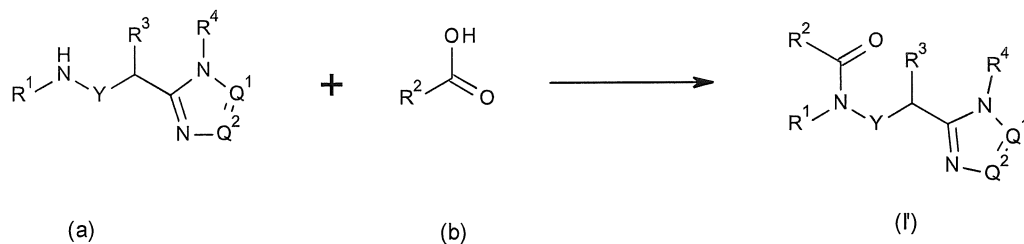
NMR: cộng hưởng từ hạt nhân

q: vạch bốn

r.t.:	nhiệt độ trong phòng
R _t :	thời gian giữ
s:	vạch đơn
sat.:	bão hòa
T:	nhiệt độ
t:	vạch ba
T3P:	anhydrit propylphosphonic
THF:	tetrahydrofuran
wt.:	trọng lượng
δ:	độ chuyển dịch hóa học
λ:	bước sóng

Các hợp chất có công thức I' có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ dưới đây, trong đó R¹, R², R³, R⁴, Q¹, Q² và Y được xác định như trên đây.

Sơ đồ 1

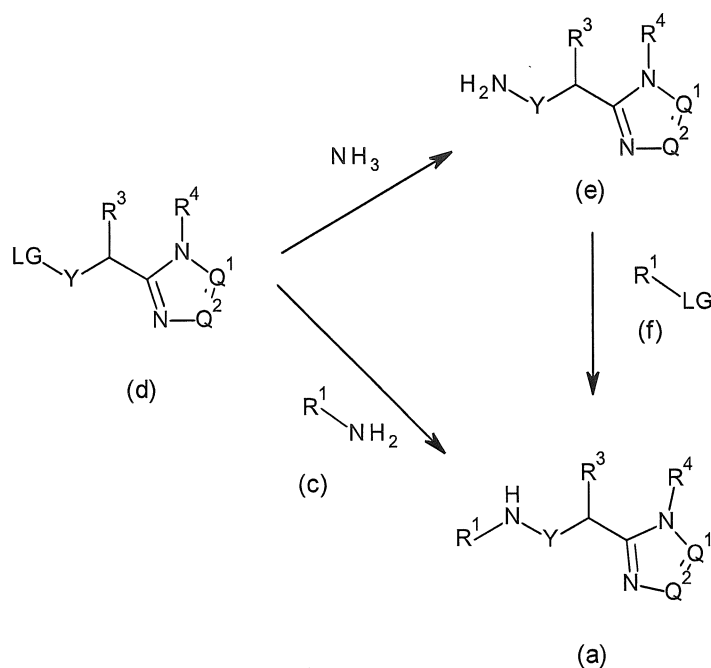


Cho hợp chất azol có công thức (a) phản ứng với axit carboxylic có công thức (b) để tạo ra các hợp chất có công thức I. Ví dụ, hỗn hợp azol có công thức (a), axit carboxylic có công thức (b), tác nhân kết hợp thích hợp, như T3P®, HATU, DCC hoặc HOBt, bazơ thích hợp như triethylamin hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp, như ethyl axetat hoặc DMF được trộn lẫn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến 100 °C để tạo ra các hợp chất có công thức I mà sau đó có thể được tách, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

Các axit carboxylic có công thức (b) có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất azol cần thiết có công thức (a) có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ dưới đây, trong đó R^1 , R^3 , R^4 , Q^1 , Q^2 và Y được xác định như trên đây và LG là nhóm rời chuyển thích hợp.

Sơ đồ 2



Cho amin có công thức (c) phản ứng với azol được thể có công thức (d) để tạo ra các hợp chất có công thức (a). Ví dụ, hỗn hợp azol có công thức (d), amin có công thức (c), bazơ thích hợp, như K_2CO_3 , NaH hoặc DIPEA trong dung môi thích hợp, như axetonitril hoặc DMF được trộn lẫn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến 120 °C để tạo ra các hợp chất có công thức (a) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

Theo cách khác, cho azol được thể có công thức (d) phản ứng với amoniac để tạo ra các hợp chất có công thức (e). Ví dụ, dung dịch amoniac trong dung môi thích

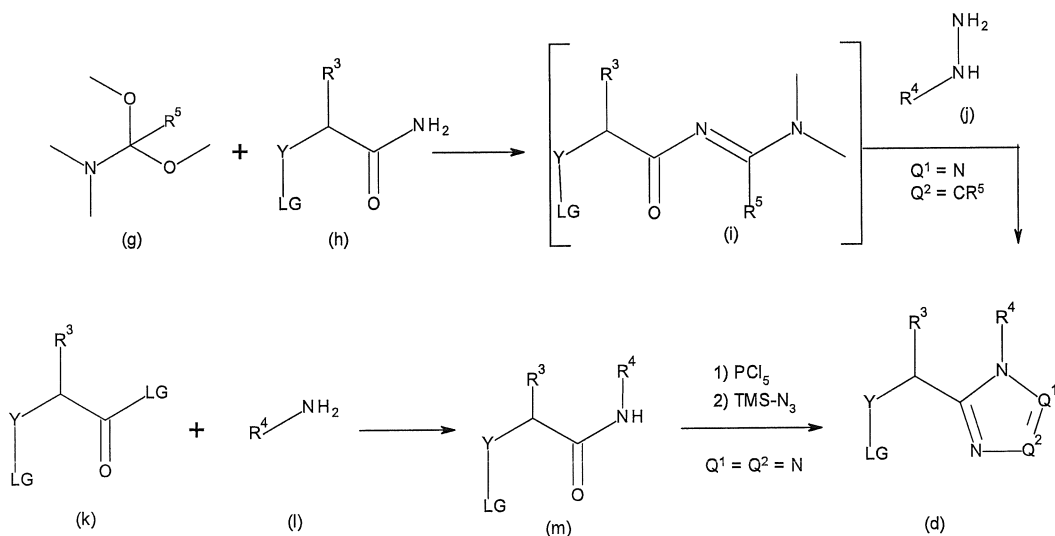
hợp, như metanol, và azol được thể có công thức (d) được trộn lẫn trong ống được bịt kín ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến 25 °C để tạo ra các hợp chất có công thức (e) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như nghiên cứu tinh chế.

Azol được thể có công thức (e), hợp chất có công thức (f), bazơ thích hợp, như K_2CO_3 hoặc DIPEA trong dung môi thích hợp, như axetonitril hoặc DMF được trộn lẫn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến 120 °C để tạo ra các hợp chất có công thức (a) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

Các amin có công thức (c) và các hợp chất có công thức (f) có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất azol cần thiết có công thức (d) có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ dưới đây, trong đó R^3 , R^4 , R^5 , Q^1 , Q^2 và Y được xác định như trên đây, LG là nhóm rời chuyển thích hợp.

Sơ đồ 3



Cho amit có công thức (h) phản ứng với *N,N*-dimetyl amit dimetyl axetal (g) để tạo ra các hợp chất có công thức (i), sau đó cho phản ứng với hydrazin (j) trong điều

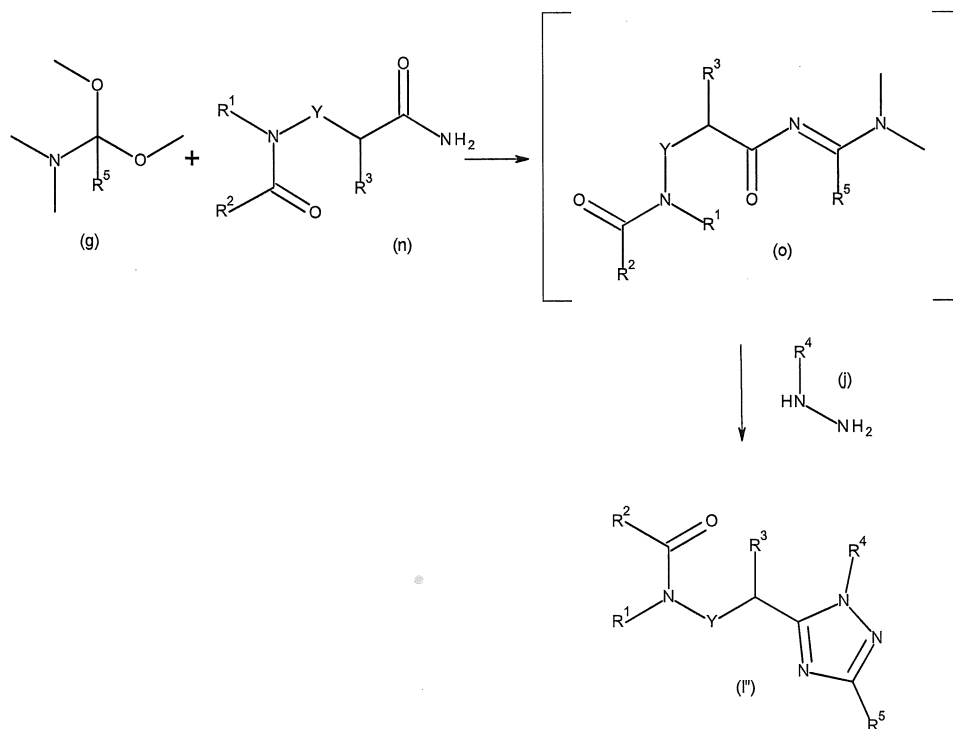
kiện axit để tạo ra các hợp chất có công thức (d). Ví dụ, cho hợp chất có công thức (h) phản ứng với *N,N*-dimetylamit dimetyl axetal có công thức (g) trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 có gia nhiệt hồi lưu tạo ra các hợp chất có công thức (i). Sau khi loại bỏ dung môi, cho các hợp chất có công thức (i) phản ứng với hydrazin được thể (j) trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, axit axetic hoặc hỗn hợp các dung môi như vậy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến 100 °C để tạo ra các hợp chất có công thức (d) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

Theo cách khác, cho dẫn xuất axit carboxylic có công thức (k) phản ứng với amin có công thức (l) và bazơ thích hợp, như trietylamin hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp, như toluen, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến 120 °C. Sau đó, các hợp chất thu được (m) có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký. Cho amit thu được có công thức (m) phản ứng với phospho pentaclorua trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 , ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cho trimetylsilyl azit vào hỗn hợp ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng tạo ra các hợp chất có công thức (d) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

N,N-dimetylamit axetal có công thức (g), amit có công thức (h), dẫn xuất axit carboxylic có công thức (k) và hydrazin có công thức (j) có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất có công thức I'' có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ dưới đây, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và Y được xác định như trên đây.

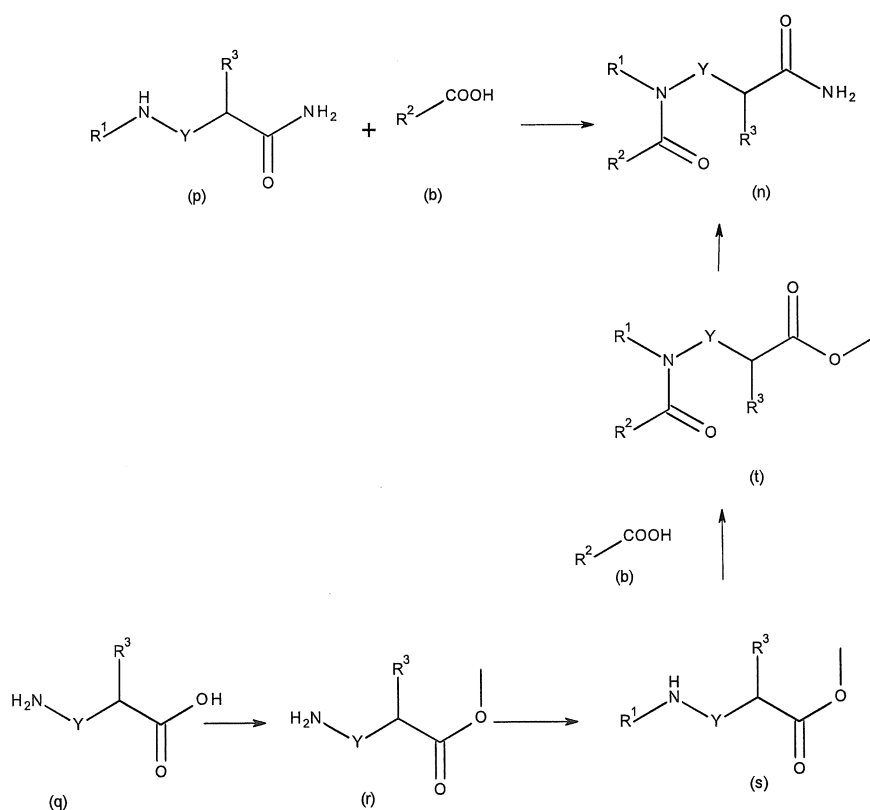
Sơ đồ 4



Cho amit có công thức (n) phản ứng với *N,N*-dimetylmit dimetyl axetal có công thức (g) để tạo ra các hợp chất có công thức (o) mà sau đó cho phản ứng với hydrazin được thể có công thức (j) trong điều kiện axit để tạo ra các hợp chất có công thức I'. Ví dụ, cho hợp chất có công thức (n) phản ứng với *N,N*-dimetylmit dimetyl axetal có công thức (g) trong dung môi thích hợp, như CH_2Cl_2 có gia nhiệt hồi lưu để tạo ra các hợp chất có công thức (o). Sau khi loại bỏ dung môi, cho các hợp chất có công thức (o) phản ứng với hydrazin được thể có công thức (j) trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, axit axetic hoặc hỗn hợp các dung môi như vậy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến 100 °C. Sau đó, các hợp chất có công thức I' có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

Các amit cần thiết có công thức (n) có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ dưới đây, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , và Y được xác định như trên đây.

Sơ đồ 5



Cho amino amit có công thức (p) phản ứng với axit carboxylic có công thức (b) để tạo ra các hợp chất có công thức (n). Ví dụ, hỗn hợp amino amit có công thức (p), axit carboxylic (b), tác nhân kết hợp thích hợp, như T3P®, HATU, DCC hoặc HOBt, bazơ thích hợp như triethylamin hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp, như etyl axetat hoặc DMF được trộn lẫn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến 100 °C để tạo ra các hợp chất có công thức (n) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

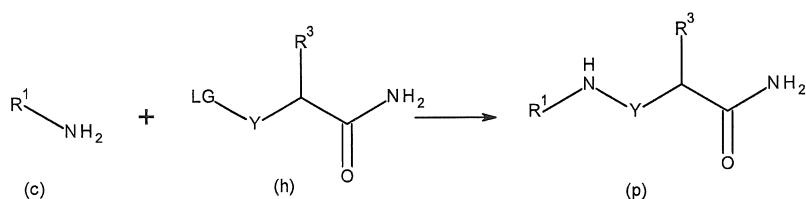
Theo cách khác, cho axit amin có công thức (q) phản ứng với thionyl clorua trong dung môi thích hợp, như MeOH, ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra amino este có công thức (r). Cho amino este thu được (r) phản ứng với aldehyt hoặc keton, tác nhân khử thích hợp, như natri triaxetoxylborohydrua, tác nhân khử hydrat, như Na₂SO₄, trong dung môi thích hợp, như axit axetic, ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra các hợp chất có công thức (s). Sau đó, cho amino este thu được có công thức (s) phản ứng với axit carboxylic có công thức (b), tác nhân kết hợp thích hợp, như T3P®, bazơ thích hợp như DIPEA, trong dung môi thích hợp, như etyl axetat ở khoảng 90 °C để tạo ra amido

este có công thức (t) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký. Cho amido este thu được có công thức (t) phản ứng với magie nitrua trong dung môi thích hợp, như MeOH ở khoảng 80 °C trong ống được bịt kín để tạo ra các hợp chất có công thức (n) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký hoặc chiết.

Các hợp chất có công thức (b) và (q) có bán trên thị trường. Các hợp chất amino amit cần thiết có công thức (p) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế như được minh họa trong sơ đồ dưới đây, trong đó R^1 , R^3 và Y được xác định như trên đây và LG là nhóm rời chuyển thích hợp.

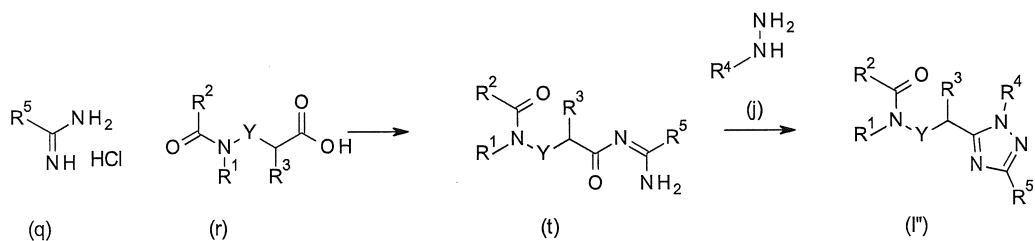
Các hợp chất có công thức (c) và (h) có bán trên thị trường.

Sơ đồ 6



Cho amin có công thức (c) phản ứng với amit có công thức (h) để tạo ra các hợp chất có công thức (p). Ví dụ, hỗn hợp amin có công thức (c), amit có công thức (h), bazơ thích hợp, như K_2CO_3 hoặc DIPEA trong dung môi thích hợp, như axetonitril hoặc DMF được trộn lẫn ở 25–80 °C để tạo ra các hợp chất có công thức (p) mà sau đó có thể được tách và, nếu cần và nếu muốn, được tinh chế theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như sắc ký.

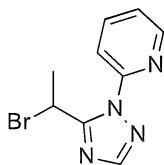
Sơ đồ 7



Cho amidin hydroclorua có công thức (q) phản ứng với axit có công thức (r) để tạo ra các hợp chất có công thức (t), mà sau đó cho phản ứng với hydrazin được thể có công thức (j) trong điều kiện axit để tạo ra các hợp chất có công thức I''.

Ví dụ thực hiện sáng chế

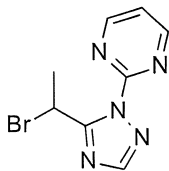
Ví dụ điều chế 1



2-[5-(1-bromoethyl)-1,2,4-triazol-1-yl]pyridin

Cho *N,N*-dimetylmit dimetylaxetal (3,00 mL) vào dung dịch 2-bromopropanamit (2,28 g) trong CH_2Cl_2 (50 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (15 mL/15 mL), cho 2-hydrazinopyridin (1,80 g) vào và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cặn vào giữa NaHCO_3 (bảo hòa trong nước) và CH_2Cl_2 . Tách các lớp, chiết pha nước ba lần bằng CH_2Cl_2 , làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được 2-[5-(1-bromoethyl)-1,2,4-triazol-1-yl]pyridin (2,82 g, 74%). LCMS (phương pháp 2): R_t 1,31 phút, m/z (ES⁺) = 253 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$]⁺ và 255 [$\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}$]⁺.

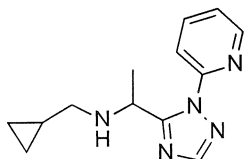
Ví dụ điều chế 2



2-[5-(1-bromoethyl)-1,2,4-triazol-1-yl]pyrimidin

Cho *N,N*-dimetylmit dimetylaxetal (3,3 mL) vào dung dịch 2-bromopropanamit (2,5 g) trong CH₂Cl₂ (30 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1,5 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (15 mL/15 mL), cho 2-hydrazinopyrimidin (2,2 g) vào và khuấy ở 50 °C qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp và phân bố phần cặn vào giữa nước và EtOAc. Tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa trong nước), làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được 2-[5-(1-bromoethyl)-1,2,4-triazol-1-yl]pyrimidin (2,0 g, 48%). LCMS (phương pháp 4): R_t 0,55 phút, *m/z* (ES⁺) = 254 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ và 256 [M(⁸¹Br)+H]⁺.

Ví dụ điều chế 3



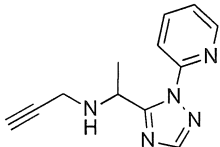
N-(xyclopropylmetyl)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin

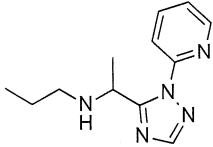
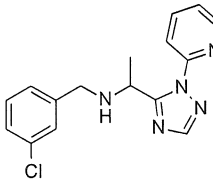
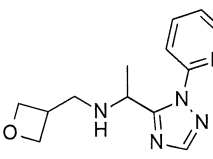
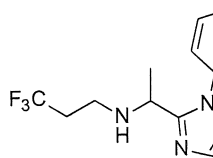
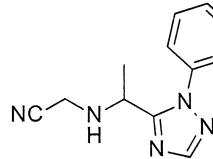
Cho xyclopropanmetylamin (8,29 mL) vào huyền phù 2-[5-(1-bromoethyl)-1,2,4-triazol-1-yl]pyridin (12,2 g) và K₂CO₃ (20,1 g) trong DMF (100 mL) và khuấy hỗn hợp ở 80 °C trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua Celite® rửa bằng EtOAc. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp và phân bố phần cặn vào giữa nước và EtOAc. Tách các lớp và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-(xyclopropylmetyl)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin (11,4 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0,09-

0,11 (2H, m), 0,36-0,47 (2H, m), 0,83-1,03 (1H, m), 1,59 (3H, d, J 6,6 Hz), 2,29 (1H, dd, J 11,9, 7,5 Hz), 2,50 (1H, dd, J 11,7, 6,6 Hz), 4,96 (1H, q, J 6,8 Hz), 7,31-7,38 (1H, m), 7,90-7,93 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,52 (1H, dt, J 4,7, 1,3 Hz).

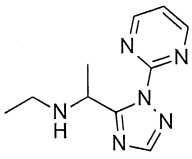
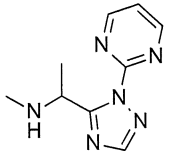
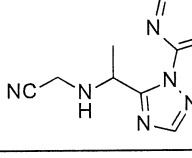
Các hợp chất của các Ví dụ điều chế 4-19 nêu trong bảng 1 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong Ví dụ điều chế 3.

Bảng 1

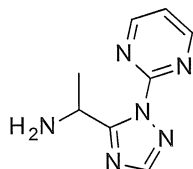
Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
4		<i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]prop-2-yn-1-amin	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,60 (3H, d, J 6,8 Hz), 2,07 (1H, d, J 4,9 Hz), 3,07 (1H, s), 3,38 (1H, dd, J 16,7, 2,5 Hz), 3,49 (1H, dd, J 16,8, 2,5 Hz), 5,03 (1H, q, J 6,8 Hz), 7,29–7,40 (1H, m), 7,93 (2H, dd, J 3,7, 1,2 Hz), 7,99 (1H, s), 8,54 (1H, dt, J 4,9, 1,4 Hz)	-

5		<i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]propan-1-amin	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0,86 (3H, t, <i>J</i> 7,4 Hz), 1,42–1,54 (2H, m), 1,56 (3H, d, <i>J</i> 6,9 Hz), 2,42 (1H, ddd, <i>J</i> 11,0, 8,1, 6,3 Hz), 2,50 (1H, ddd, <i>J</i> 11,0, 8,1, 6,8 Hz), 2,68 (1H, s), 4,84–4,98 (1H, m), 7,34 (1H, td, <i>J</i> 4,9, 3,6 Hz), 7,87–7,95 (2H, m), 7,99 (1H, d, <i>J</i> 0,5 Hz), 8,48–8,55 (1H, m)	-
6		<i>N</i> -[(3-chlorophenyl)methyl]-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin	LCMS: (phương pháp 1) R _t 1,70 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 314 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng: 20 giờ
7		<i>N</i> -(oxetan-3-ylmethyl)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin	LCMS: (phương pháp 7) R _t 1,40 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 260 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng: 16 giờ; T = nhiệt độ trong phòng
8		3,3,3-trifluoro- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]propan-1-amin	LCMS: (phương pháp 7) R _t 1,59 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 286 [M+H] ⁺	Thêm 1,0 đương lượng DIPEA; thời gian phản ứng: 18 giờ; T = 50 °C
9		2-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethylamino]axetonitril	LCMS: (phương pháp 7) R _t 1,65 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 229 [M+H] ⁺	DIPEA được sử dụng với lượng như vậy làm dung môi thay cho K ₂ CO ₃ ; thời gian phản ứng: 18 giờ; T = nhiệt độ trong phòng

10		<i>N</i> -[(2,2-dichlorocyclopropyl)methyl]-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin	LCMS: (phương pháp 7) R_t 1,69 phút, m/z (ES+) 312 [M+H] ⁺	amin được sử dụng làm tác nhân giới hạn; thời gian phản ứng: 16 giờ; T = nhiệt độ trong phòng
11		<i>N</i> -(2-fluethyl)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,31 phút, m/z (ES+) 237 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; T = nhiệt độ hồi lưu; thời gian phản ứng: 16 giờ
12		3-flu- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]propan-1-amin	LCMS: (phương pháp 5) R_t 0,44 phút, m/z (ES+) 251 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; T = nhiệt độ hồi lưu; thời gian phản ứng: 1 giờ
13		3,3,3-triflu- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]propan-1-amin	LCMS: (phương pháp 5) R_t 0,33 phút, m/z (ES+) 287 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; T = nhiệt độ hồi lưu
14		<i>N</i> -(cyclopropylmethyl)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin	LCMS: (phương pháp 5) R_t 0,34 phút, m/z (ES+) 245 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; T = nhiệt độ hồi lưu
15		<i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]prop-2-yn-1-amin	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,31 phút, m/z (ES+) 229 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; thời gian phản ứng: 16 giờ; T = nhiệt độ hồi lưu
16		<i>N</i> -(2-fluethyl)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin	LCMS: (phương pháp 8) R_t 2,88 phút, m/z (ES+) 236 [M+H] ⁺	DIPEA (1,0 đương lượng) và NaH (2,0 đương lượng) được sử dụng thay cho K ₂ CO ₃ ; thời gian phản ứng: 18 giờ; T = nhiệt độ trong phòng

17		<i>N</i> -etyl-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,39 phút, m/z (ES+) 219 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; thời gian phản ứng: 1 giờ 45 phút; T = nhiệt độ hồi lưu
18		<i>N</i> -metyl-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,29 phút, m/z (ES+) 205 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; thời gian phản ứng: 1 giờ; T = nhiệt độ hồi lưu
19		2-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etylamin]axetonitril	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,37 phút, m/z (ES+) 230 [M+H] ⁺	Dung môi: MeCN; thời gian phản ứng: 1 giờ; T = nhiệt độ hồi lưu

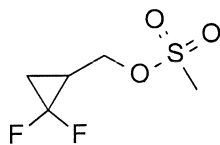
Ví dụ điều chế 20



1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin

Cho amoniac (7 M trong MeOH, 15 mL) vào 2-[5-(1-bromoetyl)-1,2,4-triazol-1-yl]pyrimidin (1,14 g) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Cô đặc bằng áp suất thấp, thu được 1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etanamin (1,27 g, độ tinh khiết 61%, 90%). LCMS (phương pháp 5): R_t 0,35 phút, m/z (ES+) = 191 [M+H]⁺.

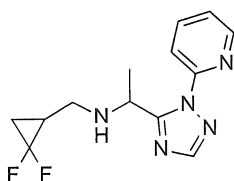
Ví dụ điều chế 21



(2,2-difloxycyclopropyl)metyl metansulfonat

Cho metansulfonyl clorua (600 μ L) vào hỗn hợp trietylamin (1,4 mL) và (2,2-difloxypropyl)metanol (677 mg) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở 0 °C và khuấy trong 2 giờ. Làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phân bố vào giữa nước và CH_2Cl_2 , tách các lớp, chiết pha nước hai lần bằng CH_2Cl_2 , làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được (2,2-difloxypropyl)metyl metansulfonat (1,17 g, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,27–1,35 (1 H, m), 1,63 (1 H, tdd, J 11,4, 8,2, 4,9 Hz), 1,97–2,14 (1 H, m), 3,04 (3 H, s), 4,18–4,38 (2 H, m).

Ví dụ điều chế 22

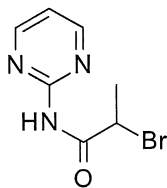


N-[(2,2-difloxypropyl)metyl]-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin

Cho amoniac (bảo hòa trong MeOH, 1,8 mL) vào 2-[5-(1-bromoetyl)-1,2,4-triazol-1-yl]pyridin (1,80 g) trong ống được bịt kín ở 0 °C và khuấy trong 1 giờ. Để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Cô đặc bằng áp suất thấp và nghiền tinh chế phần cặn trong pentan, thu được 1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin (1,10 g, 82%). LCMS (phương pháp 8): R_t 2,51 phút, m/z (ES^+) = 190 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Cho (2,2-difloxypropyl)metyl metansulfonat (500 mg) vào hỗn hợp 1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin (660 mg) và K_2CO_3 (1,11 g) trong DMF (5,0 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ bằng NaCl (bảo hòa trong nước), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-[(2,2-difloxypropyl)metyl]-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin (250 mg, 32%). LCMS (phương pháp 7): R_t 1,66 phút, m/z (ES^+) = 280 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

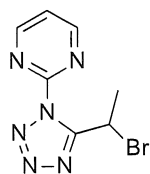
Ví dụ điều chế 23



2-bromo-*N*-pyrimidin-2-yl-propanamit

Cho 2-aminopyrimidin (1,72 g) và trietylamin (1,85 mL) vào 2-bromopropanoyl clorua (900 μ L) trong toluen (30 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và phân bố vào giữa NaHCO_3 (bảo hòa trong nước) và EtOAc, tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phân cận bằng sắc ký, thu được 2-bromo-*N*-pyrimidin-2-yl-propanamit (750 mg, 40%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,64 (3 H, d, J 6,7 Hz), 5,03 (1 H, q, J 6,7 Hz), 7,20 (1 H, t, J 4,8 Hz), 8,67 (2 H, d, J 4,9 Hz), 10,42 (1 H, s).

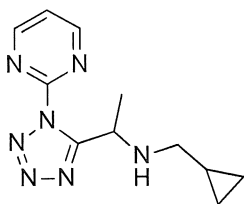
Ví dụ điều chế 24



2-[5-(1-bromoethyl)tetrazol-1-yl]pyrimidin

Cho phospho pentaclorua (360 mg) vào dung dịch 2-bromo-*N*-pyrimidin-2-yl-propanamit (304 mg) trong CH_2Cl_2 (6,5 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Làm lạnh xuống 0 $^\circ\text{C}$, cho trimetylsilyl azit (280 μ L) vào, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phân bố vào giữa NaHCO_3 (bảo hòa trong nước) và CH_2Cl_2 , tách các lớp và rửa pha hữu cơ bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phân cận bằng sắc ký, thu được 2-[5-(1-bromoethyl)tetrazol-1-yl]pyrimidin (333 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,20 (3 H, d, J 6,9 Hz), 6,16–6,22 (1 H, m), 7,57 (1 H, t, J 4,9 Hz), 9,00 (2 H, dd, J 4,9, 1,1 Hz).

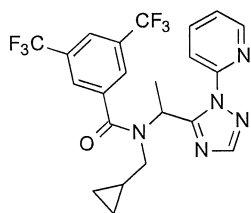
Ví dụ điều chế 25



N-(xyclopropylmetyl)-1-(1-pyrimidin-2-yltetrazol-5-yl)etanamin

Cho K_2CO_3 (213 mg) và xyclopropylmetanamin (90 μ L) vào dung dịch 2-[5-(1-bromoetyl)tetrazol-1-yl]pyrimidin (120 mg) trong axetonitril (2,0 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 3,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cạn vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp và chiết pha nước bằng EtOAc. Làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cạn bằng sắc ký, thu được *N*-(xyclopropylmetyl)-1-(1-pyrimidin-2-yltetrazol-5-yl)etanamin (34 mg, 29%). LCMS (phương pháp 5): R_t 0,56 phút, m/z (ES⁺) = 246 [M+H]⁺.

Ví dụ 1



N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(trifluorometyl)benzamid

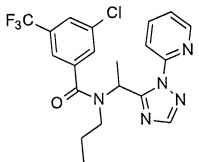
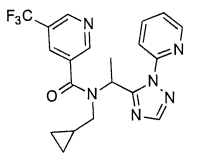
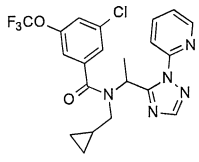
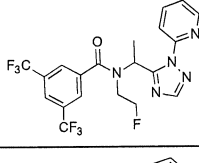
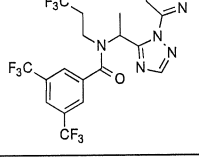
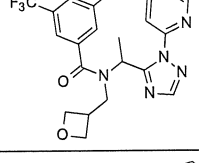
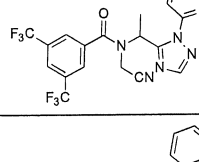
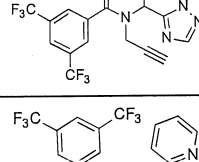
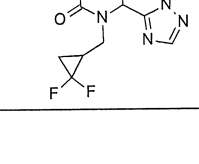
Cho axit 3,5-bis(trifluorometyl)benzoic (12,1 g) vào dung dịch *N*-(xyclopropylmetyl)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin (10,4 g) và DIPEA (24,6 mL) trong EtOAc (415 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Cho T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 45,7 mL) vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố hỗn hợp vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng nước, $NaHCO_3$ (bão hòa trong nước) và NH_4Cl (bão hòa

trong nước). Làm khô trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid (17,2 g, 83%). LCMS (phương pháp 2): R_t 1,86 phút, m/z (ES⁺) = 484 [M+H]⁺.

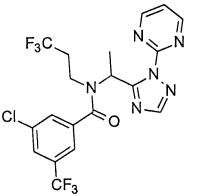
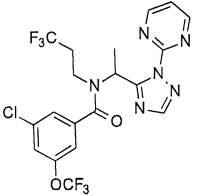
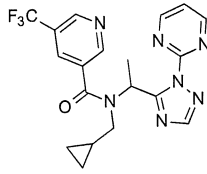
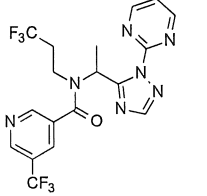
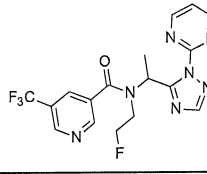
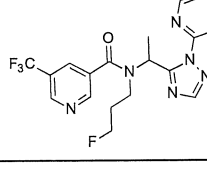
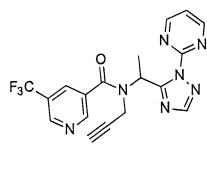
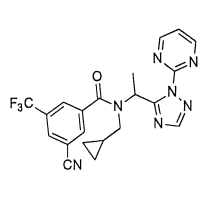
Các hợp chất của các ví dụ 2-32 và 50-60 nêu trong bảng 2 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong ví dụ 1.

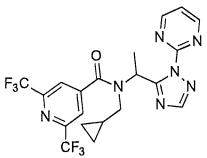
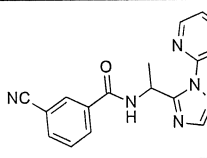
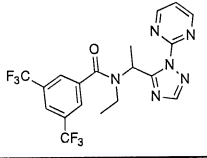
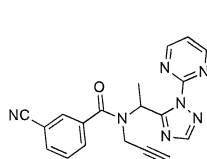
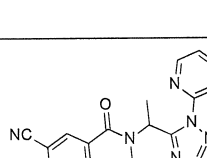
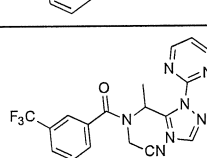
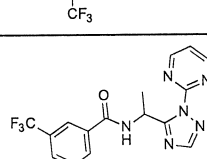
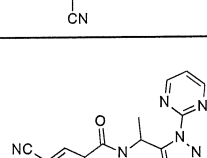
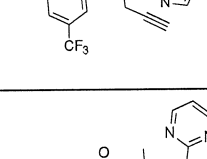
Bảng 2

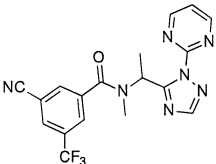
Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất	Phương pháp LCMS	Lưu ý
2		3,5-diclo- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamid	LCMS (phương pháp 2): R_t 1,79 phút, m/z (ES ⁺) = 416 [M+H] ⁺	-
3		3,5-diclo- <i>N</i> -propyl- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamid	LCMS (phương pháp 2): R_t 1,78 phút, m/z (ES ⁺) = 404 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 48 giờ
4		<i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3-(triflometoxy)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,59 phút, m/z (ES ⁺) = 432 [M+H] ⁺	-
5		<i>N</i> -[(3-clophenyl)metyl]-3-xyano- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,52 phút, m/z (ES ⁺) = 443 [M+H] ⁺	-
6		3-clo- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,68 phút, m/z (ES ⁺) = 450 [M+H] ⁺	-
7		3-clo- <i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,55 phút, m/z (ES ⁺) = 434 [M+H] ⁺	-

8		3-chloro- <i>N</i> -propyl- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,70 phút, m/z (ES ⁺) = 438 [M+H] ⁺	-
9		<i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,34 phút, m/z (ES ⁺) = 417 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 2 giờ
10		3-chloro- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-5-(triflometoxy)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,75 phút, m/z (ES ⁺) = 466 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 2 giờ T = 50 °C
11		<i>N</i> -(2-fluoretyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,63 phút, m/z (ES ⁺) = 476 [M+H] ⁺	-
12		<i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflometyl)- <i>N</i> -(3,3,3-triflopropyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,77 phút, m/z (ES ⁺) = 526 [M+H] ⁺	-
13		<i>N</i> -(oxetan-3-ylmetyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,51 phút, m/z (ES ⁺) = 500 [M+H] ⁺	-
14		<i>N</i> -(xyanometyl)- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,58 phút, m/z (ES ⁺) = 469 [M+H] ⁺	-
15		<i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,60 phút, m/z (ES ⁺) = 468 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 48 giờ
16		<i>N</i> -[(2,2-difloxyxyclopropyl)metyl]- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,72 phút, m/z (ES ⁺) = 520 [M+H] ⁺	-

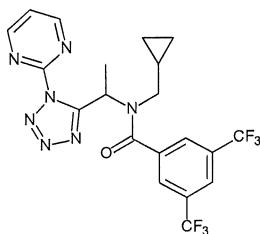
17		<i>N</i> -[(2,2-dicloxycyclopropyl)methyl]- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,83 phút, m/z (ES ⁺) = 552 [M+H] ⁺	-
18		3-clo- <i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometoxy)benzamid	LCMS (phương pháp 1): R_t 2,60 phút, m/z (ES ⁺) = 450 [M+H] ⁺	T = 80 °C
19		<i>N</i> -(2-floetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 2): R_t 1,51 phút, m/z (ES ⁺) = 477 [M+H] ⁺	Lượng gấp ba của axit carboxylic và T3P®
20		<i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)- <i>N</i> -(3,3,3-triflopropyl)benzamid	LCMS (phương pháp 2): R_t 1,73 phút, m/z (ES ⁺) = 527 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 1 giờ
21		<i>N</i> -(3-flopropyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 2): R_t 1,55 phút, m/z (ES ⁺) = 491 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 1 giờ 45 phút
22		3-clo- <i>N</i> -(2-floetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometoxy)benzamid	LCMS (phương pháp 2): R_t 1,50 phút, m/z (ES ⁺) = 459 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 1 giờ
23		3-clo- <i>N</i> -(2-floetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): R_t 1,30 phút, m/z (ES ⁺) = 443 [M+H] ⁺	Lượng gấp đôi của axit carboxylic và T3P®
24		3-clo- <i>N</i> -(3-flopropyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 5): R_t 2,41 phút, m/z (ES ⁺) = 457 [M+H] ⁺	-
25		3-clo- <i>N</i> -(3-flopropyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometoxy)benzamid	LCMS (phương pháp 5): R_t 2,46 phút, m/z (ES ⁺) = 473 [M+H] ⁺	-

26		3-clo- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)- <i>N</i> -(3,3,3-triflopropyl)benzamid	LCMS (phương pháp 5): R_t 2,63 phút, m/z (ES ⁺) = 493 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 3 giờ
27		3-clo- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometoxy)- <i>N</i> -(3,3,3-triflopropyl)benzamid	LCMS (phương pháp 5): R_t 2,68 phút, m/z (ES ⁺) = 509 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 3 giờ
28		<i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS (phương pháp 4): R_t 0,74 phút, m/z (ES ⁺) = 418 [M+H] ⁺	-
29		<i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)- <i>N</i> -(3,3,3-triflopropyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS (phương pháp 5): R_t 2,28 phút, m/z (ES ⁺) = 460 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 3 giờ
30		<i>N</i> -(2-floetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS (phương pháp 3): R_t 2,24 phút, m/z (ES ⁺) = 410 [M+H] ⁺	-
31		<i>N</i> -(3-flopropyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS (phương pháp 3): R_t 2,28 phút, m/z (ES ⁺) = 424 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 1 giờ
32		<i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS (phương pháp 4): R_t 0,67 phút, m/z (ES ⁺) = 402 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 2 giờ; Không có quá trình làm tinh sạch
50		3-xyano- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): R_t 1,47 phút, m/z (ES ⁺) = 442 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 1,5 giờ; Không có quá trình làm tinh sạch

51		<i>N</i> -(cyclopropylmethyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-2,6-bis(trifluoromethyl)pyridin-4-carboxamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 1,72 phút, m/z (ES+) = 486 [M+H] ⁺	-
52		3-cyano- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]benzamid	LCMS (phương pháp 5): Rt 1,29 phút, m/z (ES+) = 320 [M+H] ⁺	-
53		<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 1,63 phút, m/z (ES+) = 459 [M+H] ⁺	Lượng gấp đôi của T3P®
54		3-cyano- <i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]benzamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 0,54 phút, m/z (ES+) = 358 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 1 giờ; Không có quá trình làm tinh sạch
55		3-cyano- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]benzamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 0,48 phút, m/z (ES+) = 334 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 2,5 giờ
56		<i>N</i> -(xyanometyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(trifluorometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 1,60 phút, m/z (ES+) = 470 [M+H] ⁺	-
57		3-cyano- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(trifluorometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 1,06 phút, m/z (ES+) = 388 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 3 giờ
58		3-cyano- <i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(trifluorometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 1,24 phút, m/z (ES+) = 426 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 1,5 giờ; Không có quá trình làm tinh sạch
59		3-cyano- <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(trifluorometyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): Rt 1,24 phút, m/z (ES+) = 416 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 3 giờ

60		3-cyano- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(trifluoromethyl)benzamid	LCMS (phương pháp 4): R_t 1,04 phút, m/z (ES+) = 402 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng 3 giờ
----	---	---	--	--------------------------

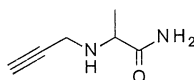
Ví dụ 33



N-(cyclopropylmethyl)-*N*-[1-(1-pyrimidin-2-yltetrazol-5-yl)ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid

Cho axit 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic (43 mg) và T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 130 μ L) vào dung dịch *N*-(cyclopropylmethyl)-1-(1-pyrimidin-2-yltetrazol-5-yl)etanamin (30 mg) và DIPEA (73 μ L) trong EtOAc (1,5 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng nước, NaHCO_3 (bão hòa trong nước) và NH_4Cl (bão hòa trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-(cyclopropylmethyl)-*N*-[1-(1-pyrimidin-2-yltetrazol-5-yl)ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid (32 mg, 54%). LCMS (phương pháp 2): R_t 1,76 phút, m/z (ES+) = 486 $[M+H]^+$.

Ví dụ điều chế 26

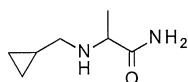


2-(prop-2-ynylamino)propanamid

Cho K_2CO_3 (55 g) và propargylamin (17 mL) vào 2-bromopropanamid (20,2 g) trong axetonitril (320 mL) và khuấy ở 80 °C trong 3,5 giờ và ở nhiệt độ trong phòng

qua đêm. Cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cặn vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được 2-(prop-2-ynylamino)propanamit (15,7 g, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,36 (3 H, d, J 7,0 Hz), 1,58 (1 H, br s), 2,23 (1 H, t, J 2,4 Hz), 3,34 (1 H, dd, J 17,1, 2,4 Hz), 3,41 (1 H, q, J 7,0 Hz), 3,49 (1 H, dd, J 17,1, 2,5 Hz), 5,39 (1 H, br s), 6,93 (1 H, br s).

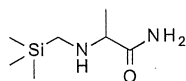
Ví dụ điều chế 27



2-(xyclopropylmetylamino)propanamit

Cho K_2CO_3 (1,45 g) và xyclopropylmetanamin (560 μL) vào 2-bromopropanamit (490 mg) trong axetonitril (8 mL) và khuấy ở 80 $^\circ\text{C}$ trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite[®] và rửa bằng axetonitril. Phân bố phần cặn vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được 2-(xyclopropylmetylamino)propanamit (351 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,06–0,23 (2 H, m), 0,44–0,58 (2 H, m), 0,83–1,02 (1 H, m), 1,36 (3 H, d, J 6,9 Hz), 1,73 (1 H, br s), 2,42 (1 H, dd, J 12,4, 6,9 Hz), 2,55 (1 H, dd, J 12,1, 6,6 Hz), 3,24 (1 H, q, J 6,9 Hz), 5,39 (1 H, br s), 7,18 (1 H, br s).

Ví dụ điều chế 28

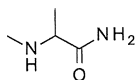


2-(trimetylsilylmetylamino)propanamit

Cho K_2CO_3 (628 mg) và (aminometyl)trimetylsilan (341 mg) vào 2-bromopropanamit (456 mg) trong axetonitril (5 mL) và khuấy có gia nhiệt hồi lưu qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc, rửa bằng axetonitril và làm khô chất rắn thu được bằng áp suất thấp, thu được 2-(trimetylsilylmetylamino)propanamit (512

mg, 98%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,05 (9 H, s), 1,31 (3 H, d, J 6,9 Hz), 3,09 (1 H, q, J 6,9 Hz), 5,63 (1H, br s), 7,04 (1 H, br s).

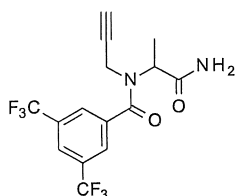
Ví dụ điều chế 29



2-(methylamino)propanamit

Cho K_2CO_3 (4,15 g) và metylamin (2 M trong THF, 10 mL) vào 2-bromopropanamit (1,53 g) trong axetonitril (30 mL) và khuấy ở 80 °C qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc, rửa bằng MeOH và làm khô chất rắn thu được bằng áp suất thấp, thu được 2-(methylamino)propanamit (792 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,08 (3 H, d, J 6,9 Hz) 1,83 (1 H, br s) 2,18 (3 H, s) 2,77 - 2,90 (1 H, m) 6,92 (1 H, br s) 7,23 (1 H, br s).

Ví dụ điều chế 30



N-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-*N*-prop-2-ynyl-3,5-bis(triflometyl)benzamit

Cho DIPEA (73,7 g) vào dung dịch 2-(prop-2-ynylamino)propanamit (24,0 g) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (58,9 g) trong EtOAc (528 mL). Làm lạnh xuống 0 °C và cho nhỏ giọt T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 170 mL) vào. Làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaHCO_3 (bảo hòa trong nước) và NaOH (1 M trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phân cận bằng nghiền tinh chế với pentan, thu được *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-*N*-prop-2-ynyl-3,5-bis(triflometyl)benzamit (50 g, 72%). LCMS (phương pháp 7): R_t 2,17 phút, m/z (ES+) = 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

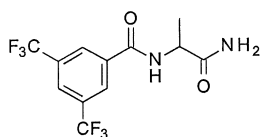
Các hợp chất của các Ví dụ điều chế 31-40 nêu trong bảng 3 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong Ví dụ điều chế 30.

Bảng 3

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
31		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-clo- <i>N</i> -prop-2-ynyl-5-(triflometoxy)benzamidit	LCMS: (phương pháp 2) R_t 1,41 phút, m/z (ES ⁻) 347 [M-H] ⁻	Thời gian phản ứng 1 giờ 45 phút; tinh chế bằng sắc ký
32		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-xyano- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl) benzamidit	LCMS: (phương pháp 3) R_t 2,07 phút, m/z (ES ⁺) 272 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 4 giờ; tinh chế bằng sắc ký
33		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-clo- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)-5-(triflometyl)benzamidit	LCMS: (phương pháp 2) R_t 1,46 phút, m/z (ES ⁺) 349 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng 30 phút; tinh chế bằng sắc ký
34		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-clo- <i>N</i> -prop-2-ynyl-5-(triflometyl)benzamidit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,33 phút, m/z (ES ⁻) 331 [M-H] ⁻	-
35		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-clo- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)-5-(triflometoxy)benzamidit	LCMS: (phương pháp 2) R_t 1,51 phút, m/z (ES ⁻) 363 [M-H] ⁻	Thời gian phản ứng 1 giờ 45 phút; tinh chế bằng sắc ký
36		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]- <i>N</i> -prop-2-ynyl-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamidit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,54 phút, m/z (ES ⁺) 300 [M+H] ⁺	Tinh chế bằng sắc ký

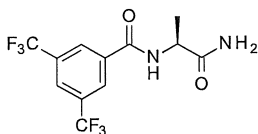
37		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,64 phút, m/z (ES ⁺) 316 [M+H] ⁺	Tinh chế bằng sắc ký
38		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-bromo- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)-5-(triflometyl)benzamit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,55 phút, m/z (ES ⁻) 391 [M-H] ⁻	Thời gian phản ứng 3 ngày; không có quá trình làm tinh sạch bằng nước; tinh chế bằng sắc ký
39		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)- <i>N</i> -metyl-3,5-bis(triflometyl)benzamit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,27 phút, m/z (ES ⁻) 341 [M-H] ⁻	Thời gian phản ứng: qua đêm; lượng gấp đôi của T3P [®] tinh chế bằng sắc ký
40		<i>N</i> -(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3,5-bis(triflometyl)- <i>N</i> -(trimetylsilylmetyl)benzamit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,97 phút, m/z (ES ⁻) 413 [M-H] ⁻	Thời gian phản ứng: qua đêm; tinh chế bằng sắc ký

Ví dụ điều chế 41

*N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamit

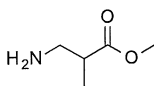
Cho DIPEA (587 mg) vào dung dịch 2-aminopropanamit (661 mg) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (387 mg) trong DMF (7 mL). Cho T3P[®] (≥50 % trọng lượng trong EtOAc, 1,79 mL) vào và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa trong nước) và NaCl (bão hòa trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp, thu được *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamit (387 mg, 79%). LCMS (phương pháp 4): R_t 1,27 phút, m/z (ES⁻) = 327 [M-H]⁻.

Ví dụ điều chế 42

*N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamidit

Cho DIPEA (0,5 mL) vào dung dịch L-alaninamidit (263 mg) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (250 mg) trong DMF (4 mL). Cho T3P® (≥50 % trọng lượng trong EtOAc, 1,0 mL) vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa trong nước) và NaCl (bão hòa trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp, thu được *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamidit (299 mg, 94%). LCMS (phương pháp 4): *R*_t 1,26 phút, *m/z* (ES⁺) = 329 [M+H]⁺.

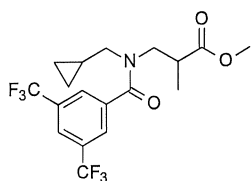
Ví dụ điều chế 43



Metyl 3-amino-2-metyl-propanoat

Cho thionyl clorua (1,41 mL) vào dung dịch axit 3-amino-2-metyl-propanoic (độ tinh khiết 87%, 1,15 g) trong MeOH (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi, thu được metyl 3-amino-2-metyl-propanoat (1,13 g, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (3 H, d, *J* 7,3 Hz), 2,95–3,36 (3 H, m), 3,80 (3 H, s), 8,46 (2 H, br s).

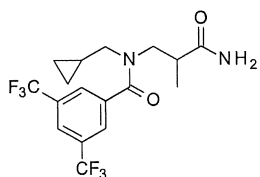
Ví dụ điều chế 44



Metyl 3-[[3,5-bis(triflometyl)benzoyl]-(xyclopropylmetyl)amino]-2-metyl-propanoat

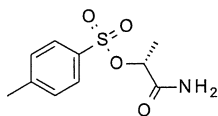
Cho metyl 3-amino-2-metyl-propanoat (1,13 g) vào hỗn hợp xyclopropanecarboxaldehyt (867 μ L) và Na_2SO_4 (13,8 g) trong AcOH (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Cho $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,16 g) và khuấy trong 4 giờ. Phân bố vào giữa NaHCO_3 (bão hòa trong nước) và EtOAc, điều chỉnh độ pH của pha nước đến >10 bằng NaOH (2 M trong nước), tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaCl (bão hòa trong nước), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được metyl 3-(xyclopropylmetylamin)-2-metyl-propanoat. Hòa tan phần cặn và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (3,73 g) trong EtOAc (30 mL), cho T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 11,7 mL) và DIPEA (7,56 mL) vào và khuấy ở 90 °C trong 3 giờ. Phân bố vào giữa NaHCO_3 (bão hòa trong nước) và EtOAc, tách các lớp và chiết pha nước ba lần bằng EtOAc. Làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên Na_2SO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được metyl 3-[[3,5-bis(triflometyl)benzoyl]-(xyclopropylmetyl)amino]-2-metyl-propanoat (100 mg, 2%). LCMS (phương pháp 1): R_t 2,75 phút, m/z (ES+) = 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ điều chế 45

*N*-(3-amino-2-metyl-3-oxo-propyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamid

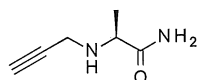
Cho Mg_3N_2 (123 mg) vào dung dịch metyl 3-[[3,5-bis(triflometyl)benzoyl]-(xyclopropylmetyl)amino]-2-metyl-propanoat (100 mg) trong MeOH (2,3 mL) ở 0 °C và khuấy trong ống được bịt kín trong 1 giờ. Gia nhiệt đến 80 °C và khuấy trong 4 ngày. Phân bố vào giữa nước và CHCl_3 , tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng HCl (2 M trong nước), chiết pha nước ba lần bằng CHCl_3 , làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được *N*-(3-amino-2-metyl-3-oxo-propyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamid (55 mg, 57%). LCMS (phương pháp 1): R_t 2,42 phút, m/z (ES+) = 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ điều chế 46

[(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat

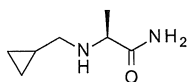
Cho *p*-toluen sulfonyl clorua (154 g) và DIPEA (113 mL) vào (*R*)-(+)-lactamit (48,1 g) trong CH₂Cl₂ (1,3 L) ở 0 °C, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 ngày. Cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố vào giữa NaHCO₃ (bão hòa trong nước) và EtOAc, tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và hòa tan phần cặn trong CH₂Cl₂. Cho pentan vào, lọc chất kết tủa và lại phân bố vào giữa NaHCO₃ (bão hòa trong nước) và EtOAc, tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp, thu được [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat (69,7 g, 48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (3 H, d, *J* 6,9 Hz), 2,43 (3 H, s), 4,70 (1 H, q, *J* 6,9 Hz), 7,29 (1 H, br s), 7,43–7,54 (2 H, m), 7,80–7,85 (2 H, m).

Ví dụ điều chế 47

(2*S*)-2-(prop-2-ynylamino)propanamit

Trộn propargylamin (240 μL), [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat (493 mg) và K₂CO₃ (790 mg) trong axetonitril (10 mL) và khuấy ở 30 °C trong 3 ngày. Lọc qua Celite® và rửa bằng axetonitril. Cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được (2*S*)-2-(prop-2-ynylamino)propanamit (49 mg, 21%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (3 H, d, *J* 7,3 Hz), 1,75 (1 H, br s), 2,24 (1 H, t, *J* 2,6 Hz), 3,36 (1 H, dd, *J* 17,2, 2,6 Hz), 3,42 (1 H, q, *J* 6,9 Hz), 3,49 (1 H, dd, *J* 17,2, 2,6 Hz), 5,48 (1 H, br s), 6,95 (1 H, br s).

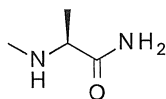
Ví dụ điều chế 48



(2*S*)-2-(cyclopropylmethylamino)propanamit

Trộn xyclopropylmetanamin (44 mL), [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat (69,3 g) và K₂CO₃ (107 g) trong axetonitril (700 mL) và khuấy ở 30 °C trong 6 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite® và rửa bằng axetonitril. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được (2*S*)-2-(cyclopropylmethylamino)propanamit (29,7 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,09–0,18 (2 H, m), 0,44–0,57 (2 H, m), 0,87–0,98 (1 H, m), 1,35 (3 H, d, *J* 6,9 Hz), 1,60 (1 H, br s), 2,40 (1 H, dd, *J* 12,1, 7,3 Hz), 2,54 (1 H, dd, *J* 12,1, 6,6 Hz), 3,21 (1 H, q, *J* 6,9 Hz), 5,31 (1 H, br s), 7,14 (1 H, br s).

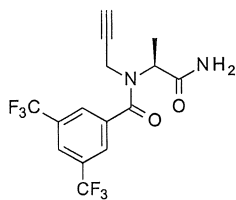
Ví dụ điều chế 49



(2*S*)-2-(methylamino)propanamit

Trộn methylamin (2 M trong THF, 1,0 mL), [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat (243 mg) và K₂CO₃ (419 mg) trong axetonitril (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Lọc qua Celite® và rửa bằng axetonitril. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được (2*S*)-2-(methylamino)propanamit (50%w, 46 mg, 22%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (3 H, d, *J* 6,94 Hz), 1,84 (1 H, br s), 2,19 (3 H, s), 2,86 (1 H, q, *J* 6,81 Hz), 6,94 (1 H, br s), 7,25 (1 H, br s).

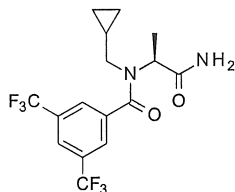
Ví dụ điều chế 50



N-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-prop-2-ynyl-3,5-bis(triflometyl)benzamid

Cho T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 350 μ L) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (120 mg) vào dung dịch DIPEA (200 μ L) và (2*S*)-2-(prop-2-ynylamino)propanamid (49 mg) trong EtOAc (1,0 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng nước, NH₄Cl (bão hòa trong nước) và NaOH (1 M trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-prop-2-ynyl-3,5-bis(triflometyl)benzamid (58 mg, 38%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,48 phút, *m/z* (ES⁻) 365 [M-H]⁻.

Ví dụ điều chế 51

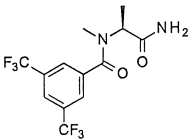


N-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamid

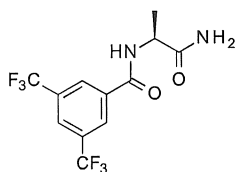
Cho T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 185 mL) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (64,3 g) vào dung dịch DIPEA (109 mL) và (2*S*)-2-(xyclopropylmetylaminopropanamid (29,5 g) trong EtOAc (590 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng nước, NH₄Cl (bão hòa trong nước) và NaOH (1 M trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng cách kết tủa từ CH₂Cl₂ và pentan, thu được *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamid (49,1 g, 62%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,61 phút, *m/z* (ES⁺) 383 [M+H]⁺.

Hợp chất của Ví dụ điều chế 52 nêu trong bảng 4 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong Ví dụ điều chế 51.

Bảng 4

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
52		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-methyl-2-oxo-ethyl]- <i>N</i> -methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamidit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,28 phút, m/z (ES ⁻) 341 [M-H] ⁻	1 đương lượng axit carboxylic và 1,5 đương lượng T3P [®] ; tinh chế bằng sắc ký

Ví dụ điều chế 53

*N*-[(1*S*)-2-amino-1-methyl-2-oxo-ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamidit

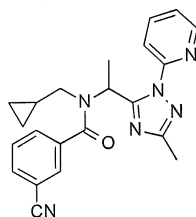
Cho axit 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic (900 mg) và T3P[®] (≥50 % trọng lượng trong EtOAc, 4,2 mL) vào hỗn hợp L-alaninamidit (1,25 g) và DIPEA (1,9 mL) trong DMF (15 mL). Khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa trong nước) và NaCl (bão hòa trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp, thu được *N*-[(1*S*)-2-amino-1-methyl-2-oxo-ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamidit (1,05 g, 92%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,27 phút, m/z (ES⁺) 329 [M+H]⁺.

Hợp chất của Ví dụ điều chế 54 nêu trong bảng 5 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong Ví dụ điều chế 53.

Bảng 5

Ví dụ điều chế	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
54		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-methyl-2-oxo-ethyl]-3-cyano-benzamit	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,39 phút, m/z (ES ⁺) 218 [M+H] ⁺	3 đương lượng L-alaninamit

Ví dụ 34

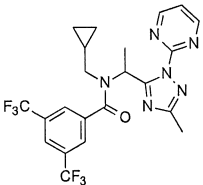


3-cyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[5-metyl-2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamit

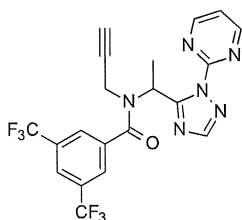
Cho *N,N*-dimetylxetamit dimetylxetal (88 μ L) vào dung dịch *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-cyano-*N*-(xyclopropylmetyl)benzamit (108 mg) trong CH₂Cl₂ (3,0 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (1 mL/1 mL), cho 2-hydrazinopyridin (87 mg) vào và khuấy ở 90 °C trong 2 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cặn vào giữa nước và EtOAc. Tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bão hòa trong nước). Chiết các pha nước thu gom được hai lần bằng EtOAc, rửa các dịch chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl (bão hòa trong nước), làm khô trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được 3-cyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[5-metyl-2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamit (104 mg, 68%). LCMS (phương pháp 3): R_t 2,66 phút, m/z (ES⁺) = 387 [M+H]⁺.

Hợp chất của ví dụ 61 nêu trong bảng 6 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong ví dụ 34.

Bảng 6

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
61		<i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-(5-metyl-2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,80 phút, m/z (ES+) 499 $[M+H]^+$	Bước thứ 2: Thời gian phản ứng 16 giờ; $T = 50\text{ }^\circ\text{C}$

Ví dụ 35



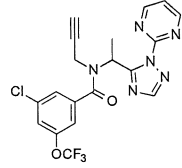
N-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid

Cho *N,N*-dimetylamil dimetylaxetal (2,8 mL) vào dung dịch *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-*N*-prop-2-ynyl-3,5-bis(triflometyl)benzamid (5,00 g) trong CH_2Cl_2 (70 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (80 mL/8 mL), cho 2-hydrazinopyrimidin (2,48 g) vào và khuấy ở $50\text{ }^\circ\text{C}$ qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cặn vào giữa NaHCO_3 (bảo hòa trong nước) và EtOAc. Tách các lớp, chiết pha nước ba lần bằng EtOAc, làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid (2,97 g, 46%). LCMS (phương

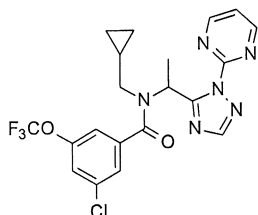
pháp 2): R_t 1,52 phút, m/z (ES+) = 469 $[M+H]^+$. HPLC không đối xứng chiral: cột Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptan/*i*PrOH/dietylamin 95:5:0,1, tốc độ dòng 1 mL/phút, nhiệt độ trong phòng, λ 240 nm, R_t 13,8 và 16,6 phút.

Hợp chất của ví dụ 36 nêu trong bảng 7 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong ví dụ 35.

Bảng 7

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
36		3-clo- <i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometoxy)-benzamid	LCMS: (phương pháp 2) R_t 1,49 phút, m/z (ES+) 451 $[M+H]^+$	Bước thứ 2: Thời gian phản ứng 1 giờ; $T = 90\text{ }^\circ\text{C}$

Ví dụ 37



3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometoxy)benzamid

Cho *N,N*-dimetylamil dimetylaxetal (60 μL) vào dung dịch *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-5-(triflometoxy)-benzamid (106 mg) trong CH_2Cl_2 (5 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (1,5 mL/1,5 mL), cho 2-hydrazinopyrimidin (48 mg) vào và khuấy ở $90\text{ }^\circ\text{C}$ trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cặn vào giữa NaHCO_3 (bảo hòa trong nước) và CH_2Cl_2 . Tách các lớp, chiết pha nước ba lần

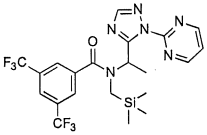
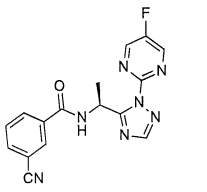
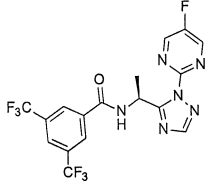
bằng CH₂Cl₂, làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên Na₂SO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được 3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometoxy)benzamid (101 mg, 59%). LCMS (phương pháp 2): R_t 1,64 phút, *m/z* (ES⁺) = 467 [M+H]⁺.

Các hợp chất của các ví dụ 38-45 và 62-69 nêu trong bảng 8 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong ví dụ 37.

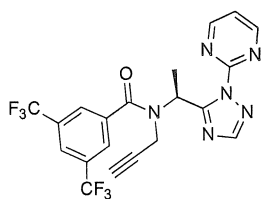
Bảng 8

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
38		3-xyano- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]benzamid	LCMS: (phương pháp 2) R _t 1,11 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 374 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng: qua đêm; T = 80 °C
39		<i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-[2-(5-metoxypyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 2) R _t 1,71 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 515 [M+H] ⁺	-
40		3-clo- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 2) R _t 1,59 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 451 [M+H] ⁺	-
41		3-clo- <i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 2) R _t 1,45 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 435 [M+H] ⁺	-
42		<i>N</i> -(xyclopropylmetyl)- <i>N</i> -[2-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]propyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 1) R _t 2,72 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 498 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng: qua đêm; T = 80 °C

43		<i>N</i> -prop-2-ynyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflomethyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,67 phút, m/z (ES+) 402 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng: qua đêm
44		<i>N</i> -(xyclopropylmethyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflomethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 2,05 phút, m/z (ES+) 484 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng: qua đêm
45		<i>N</i> -(xyclopropylmethyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflomethyl)pyridin-3-carboxamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,93 phút, m/z (ES+) 418 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng: qua đêm
62		3-bromo- <i>N</i> -(xyclopropylmethyl)- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflomethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,74 phút, m/z (ES+) 495 $[M+H]^+$	Bước thứ hai: $T = 50^\circ\text{C}$
63		<i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflomethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,53 phút, m/z (ES+) 431 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng ở bước thứ hai: qua đêm $T = 50^\circ\text{C}$
64		<i>N</i> -(xyclopropylmethyl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-flopyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflomethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,93 phút, m/z (ES+) 503 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng ở bước thứ hai: qua đêm $T = 50^\circ\text{C}$
65		<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflomethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,49 phút, m/z (ES+) 445 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng ở bước thứ hai: qua đêm $T = 50^\circ\text{C}$
66		<i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflomethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,53 phút, m/z (ES+) 431 $[M+H]^+$	Thời gian phản ứng ở bước thứ hai: qua đêm $T = 50^\circ\text{C}$

67		<i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)- <i>N</i> -(trimethylsilylmethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) Rt 2,19 phút, m/z (ES+) 517 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng ở bước thứ hai: qua đêm T = 50 °C
68		3-xyano- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-flopyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]benzamid	LCMS: (phương pháp 4) Rt 0,57 phút, m/z (ES+) 338 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng ở bước thứ hai: qua đêm T = 50 °C
69		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[2-(5-flopyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) Rt 1,67 phút, m/z (ES+) 449 [M+H] ⁺	Thời gian phản ứng ở bước thứ hai: qua đêm T = 50 °C

Ví dụ 46

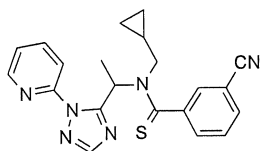


N-prop-2-ynyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid

Cho *N,N*-dimetylmit dimetylaxetal (32 µL) vào dung dịch *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-prop-2-ynyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid (58 mg) trong CH₂Cl₂ (0,7 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (0,7 mL/0,7 mL), cho 2-hydrazinopyrimidin (23 mg) vào và khuấy ở 50 °C qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cặn vào giữa NaHCO₃ (bảo hòa trong nước) và EtOAc. Tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-prop-2-ynyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid (38 mg,

58%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,59 phút, m/z (ES) 469 $[M+H]^+$. HPLC không đối xứng chiral: cột Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptan/*i*PrOH/dietylamin 95:5:0,1, tốc độ dòng 1 mL/phút, nhiệt độ trong phòng, λ 240 nm, R_t 14,1 phút, $ee >99\%$.

Ví dụ 47



3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzencarbothioamit

(i) 3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamit

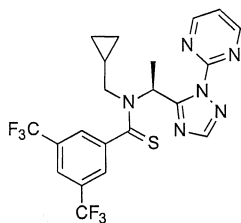
Cho axit 3-xyanobenzoic (81 mg) vào dung dịch *N*-(xyclopropylmetyl)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etanamin (60 mg) và DIPEA (287 μ L) trong EtOAc (6 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Cho T3P® ($\geq 50\%$ trọng lượng trong EtOAc, 534 μ L) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố hỗn hợp vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng nước, NaHCO_3 (bảo hòa trong nước) và NH_4Cl (bảo hòa trong nước). Làm khô trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phân cận bằng sắc ký, thu được 3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamit (160 mg, 85%). LCMS (phương pháp 1): R_t 2,32 phút, m/z (ES+) = 373 $[M+H]^+$.

(ii) 3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzen-carbothioamit

Cho tác nhân phản ứng Lawesson (191 mg) vào dung dịch 3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamit (160 mg) trong toluen (10 mL) và khuấy có gia nhiệt hồi lưu qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phân cận bằng sắc ký và nghiền tinh chế với pentan, thu được 3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-

triazol-3-yl]ethyl]benzencarbothioamit (145 mg, 87%). LCMS (phương pháp 1): R_t 2,58 phút, m/z (ES⁺) = 389 [M+H]⁺.

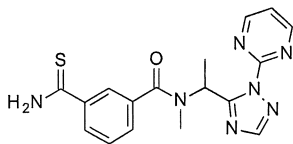
Ví dụ 70



N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzencarbothioamit

Cho tác nhân phản ứng Lawesson (92 mg) vào dung dịch *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid (100 mg) trong toluen (5 mL) và khuấy có gia nhiệt hồi lưu qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký và nghiền tinh chế với pentan, thu được *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzencarbothioamit (61 mg, 59%). LCMS (phương pháp 4): R_t 2,19 phút, m/z (ES⁺) = 501 [M+H]⁺.

Ví dụ 71



3-carbamothioyl-*N*-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]benzamid

Cho triethylamin (0,1 mL) và amoni sulfit 40-48% trọng lượng trong nước, 126 mg) vào dung dịch 3-xyano-*N*-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]benzamid (224 mg) trong pyridin (2 mL) và khuấy ở 50 °C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp vào giữa nước và CH₂Cl₂, tách các

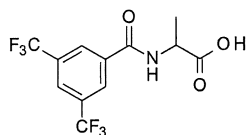
lớp và làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cần bằng sắc ký, thu được 3-carbamothioyl-*N*-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]benzamid (62 mg, 24%). LCMS (phương pháp 4): R_t 0,41 phút, m/z (ES⁺) = 368 [M+H]⁺.

Hợp chất của ví dụ 72 nêu trong bảng 9 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong ví dụ 71.

Bảng 9

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
72		3-carbamothioyl- <i>N</i> -metyl- <i>N</i> -[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)benzamid	LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,81 phút, m/z (ES ⁺) 436 [M+H] ⁺	-

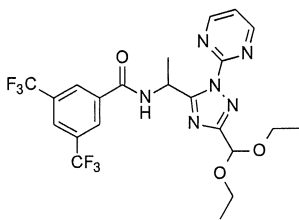
Ví dụ điều chế 55



Axit 2-[[3,5-bis(triflometyl)benzoyl]amino]propanoic

Cho DL-alanin (918 mg) vào dung dịch NaOH (1,74 g) trong nước (6,0 mL) và axetonitril (2,0 mL). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C, cho 3,5-bis(triflometyl)benzoyl clorua (2,0 mL) vào và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Cô đặc bằng áp suất thấp, cho HCl 12 M trong nước, 1,0 mL) và lọc chất rắn thu được. Làm khô chất rắn này bằng áp suất thấp, thu được axit 2-[[3,5-bis(triflometyl)benzoyl]amino]propanoic (3,00 g, 54%). LCMS (phương pháp 4): R_t 1,52 phút, m/z (ES⁺) = 330 [M+H]⁺.

Ví dụ 73



N-[1-[5-(diethoxymethyl)-2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamidit

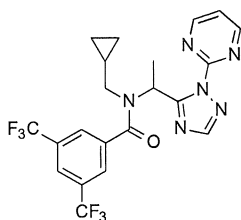
Cho *N,N*-diisopropylamin (3,84 mL) vào hỗn hợp 2,2-dietoxyaxetamidin hydroclorua (1,33 g), axit 2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]amino]propanoic (3,00 g) và HATU (3,05 g) trong DMF (10 mL). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cho 2-hydrazinopyrimidin (1,20 g), sau đó là AcOH (4,18 mL), vào và khuấy ở 80 °C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (50 mL). Rửa pha hữu cơ lần lượt bằng NaHCO₃ (bão hòa trong nước) và nước. Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được *N*-[1-[5-(diethoxymethyl)-2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamidit (900 mg, 23%). LCMS (phương pháp 4): R_t 1,96 phút, *m/z* (ES[−]) = 531 [M−H][−].

Hợp chất của ví dụ 74 nêu trong bảng 10 có thể được điều chế về cơ bản như được mô tả trong ví dụ 73.

Bảng 10

Ví dụ	Cấu trúc	Hợp chất	Dữ liệu phân tích	Lưu ý
74		Metyl 5-[1-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl]amino]ethyl]-1-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-carboxylat	LCMS: (phương pháp 4) R _t 1,80 phút, <i>m/z</i> (ES ⁺) 499 [M+H] ⁺	

Ví dụ 48



N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid

(i) 2-(xyclopropylmetylamin)propanamid

Cho K_2CO_3 (1,45 g) và xyclopropylmetanamin (560 μ L) vào 2-bromopropanamid (490 mg) trong axetonitril (8 mL) và khuấy ở 80 °C trong 1 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite® và rửa bằng axetonitril. Phân bố phần cạn vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp và chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được 2-(xyclopropylmetylamin)propanamid (351 mg, 77%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,06–0,23 (2 H, m), 0,44–0,58 (2 H, m), 0,83–1,02 (1 H, m), 1,36 (3 H, d, J 6,9 Hz), 1,73 (1 H, br s), 2,42 (1 H, dd, J 12,4, 6,9 Hz), 2,55 (1 H, dd, J 12,1, 6,6 Hz), 3,24 (1 H, q, J 6,9 Hz), 5,39 (1 H, br s), 7,18 (1 H, br s).

(ii) *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)-benzamid

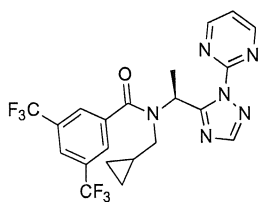
Cho T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 6,2 mL) và DIPEA (4 mL) vào hỗn hợp 2-(xyclopropylmetylamin)propanamid (990 mg) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (2,02 g) trong EtOAc (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, chiết pha nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl (bão hòa trong nước), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp. Phân bố phần cạn vào giữa NaOH (1 M trong nước) và CH_2Cl_2 , tách các lớp, chiết pha nước ba lần bằng CH_2Cl_2 , làm khô các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được trên Na_2SO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp, thu được *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-

bis(triflometyl)benzamid (2,37 g, 78%). LCMS: (phương pháp 2) R_t 1,52 phút, m/z (ES⁻)=381 [M-H]⁻.

(iii) *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid

Cho *N,N*-dimetylamid dimetylaxetal (220 μ L) vào dung dịch *N*-(2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamid (408 mg) trong CH₂Cl₂ (5 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1,5 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (6 mL/0,6 mL), cho 2-hydrazinopyrimidin (183 mg) vào và khuấy ở 50 °C qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố phần cặn vào giữa NaHCO₃ (bảo hòa trong nước) và EtOAc. Tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid (173 mg, 33%). LCMS (phương pháp 5): R_t 2,16 phút, m/z (ES⁺) = 485 [M+H]⁺. HPLC không đối xứng chiral: cột Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptan/*i*PrOH/dietylamin 95:5:0,1, tốc độ dòng 1,3 mL/phút, T = 30 °C, λ 240 nm, R_t 13,5 và 16,9 phút.

Ví dụ 49



N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid

(i) [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat

Cho *p*-toluen sulfonyl clorua (154 g) và DIPEA (113 mL) vào (*R*)-(+)-lactamid (48,1 g) trong CH₂Cl₂ (1,3 L) ở 0 °C, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 ngày. Cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố vào giữa NaHCO₃ (bảo hòa trong nước) và

EtOAc, tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2 . Cho pentan vào, lọc chất kết tủa và lại phân bố vào giữa NaHCO_3 (bão hòa trong nước) và EtOAc, tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp, thu được [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-methylbenzensulfonat (69,7 g, 48%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (3 H, d, J 6,9 Hz), 2,43 (3 H, s), 4,70 (1 H, q, J 6,9 Hz), 7,29 (1 H, br s), 7,43–7,54 (2 H, m), 7,80–7,85 (2 H, m).

(ii) (2*S*)-2-(xyclopropylmetylamino)propanamit

Trộn xyclopropylmetanamin (44 mL), [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-methylbenzensulfonat (69,3 g) và K_2CO_3 (107 g) trong axetonitril (700 mL) và khuấy ở 30 °C trong 6 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite® và rửa bằng axetonitril. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được (2*S*)-2-(xyclopropylmetylamino)propanamit (29,7 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,09–0,18 (2 H, m), 0,44–0,57 (2 H, m), 0,87–0,98 (1 H, m), 1,35 (3 H, d, J 6,9 Hz), 1,60 (1 H, br s), 2,40 (1 H, dd, J 12,1, 7,3 Hz), 2,54 (1 H, dd, J 12,1, 6,6 Hz), 3,21 (1 H, q, J 6,9 Hz), 5,31 (1 H, br s), 7,14 (1 H, br s).

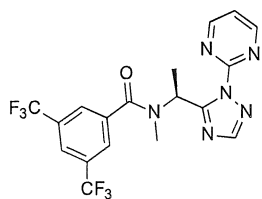
(iii) *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)-benzamid

Cho T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 185 mL) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (64,3 mg) vào dung dịch DIPEA (109 mL) và (2*S*)-2-(xyclopropylmetylamino)propanamit (29,5 g) trong EtOAc (590 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng nước, NH_4Cl (bão hòa trong nước) và NaOH (1 M trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng cách kết tủa từ CH_2Cl_2 và pentan, thu được *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamid (49,1 g, 62%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,61 phút, m/z (ES^+)=383 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(iv) *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid

Cho *N,N*-dimetylamit dimetyloxetal (25,5 mL) vào dung dịch *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-(xyclopropylmetyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamid (48,7 g) trong CH₂Cl₂ (490 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ 15 phút. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (275 mL/275 mL), cho 2-hydrazinopyrimidin (16,9 g) vào và khuấy ở 50 °C qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, và phân bố phần cặn vào giữa nước và EtOAc. Lọc qua Celite®, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃ (bảo hòa trong nước), làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký và tạo kết tủa từ dietyl ete và ete dầu mỏ, thu được *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid (29,7 g, 48%). LCMS: (phương pháp 4) *R*_t 1,79 phút, *m/z* (ES)=485 [M+H]⁺. HPLC không đối xứng chiral: cột Chiralpak AD-H (250×4,6 mm), heptan/*i*PrOH/dietylamin 95:5:0,1, tốc độ dòng 1,3 mL/phút, T = 30 °C, λ 240 nm, *R*_t 13,5 phút, (*R*_t đối với chất đồng phân đối ảnh *R* là 16,9 phút) *ee* >99%.

Ví dụ 75



N-metyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid

(i) [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat

Cho *p*-toluen sulfonyl clorua (891 mg) và DIPEA (2,1 mL) vào (*R*)-(+)-lactamid (891 mg) trong CH₂Cl₂ (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Cô đặc bằng áp suất thấp, phân bố vào giữa NaHCO₃ (bảo hòa trong nước) và EtOAc, tách các lớp, làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế bằng

sắc ký, thu được [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat (1,32 g, 54%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 0,71 phút, m/z (ES⁺)=244 [M+H]⁺.

(ii) (2*S*)-2-(metylamino)propanamit

Trộn metanamin (2 M trong THF, 1 mL), [(1*R*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl] 4-metylbenzensulfonat (243 mg) và K₂CO₃ (419 mg) trong axetonitril (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc qua Celite® và rửa bằng axetonitril. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được (2*S*)-2-(metylamino)propanamit (độ tinh khiết 50%, 46 mg, 22%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (3 H, d, J 6,94 Hz), 1,84 (1 H, br s), 2,19 (3 H, s), 2,86 (1 H, q, J 6,81 Hz), 6,94 (1 H, br s), 7,25 (1 H, br s).

(iii) *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-metyl-3,5-bis(triflometyl)benzamit

Cho T3P® (≥ 50 % trọng lượng trong EtOAc, 320 μ L) và axit 3,5-bis(triflometyl)benzoic (70 mg) vào dung dịch DIPEA (140 μ L) và (2*S*)-2-(metylamino)propanamit (độ tinh khiết 50%, 46 mg) trong DMF (1,3 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố vào giữa nước và EtOAc, tách các lớp, chiết pha nước một lần bằng EtOAc, rửa các phân đoạn chiết hữu cơ thu gom được bằng NaCl (bão hòa trong nước). Làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄, lọc, cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-metyl-3,5-bis(triflometyl)benzamit (độ tinh khiết 90%, 82 mg, 80%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,28 phút, m/z (ES⁻)=341 [M-H]⁻.

(iv) *N*-metyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamit

Cho *N,N*-dimetylamit dimetyloxetal (38 μ L) vào dung dịch *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metyl-2-oxo-etyl]-*N*-(metyl)-3,5-bis(triflometyl)benzamit (độ tinh khiết 90%, 72 mg) trong CH₂Cl₂ (2 mL) và khuấy gia nhiệt hồi lưu trong 1,5 giờ. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan/AcOH (0,5 mL/0,5 mL), cho 2-hydrazinopyrimidin (25 mg) vào và khuấy ở 50 °C qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc bằng áp suất thấp, và phân bố phần cặn vào giữa nước và EtOAc. Lọc qua Celite®, tách các lớp, rửa pha hữu cơ bằng NaCl

(bảo hòa trong nước), làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , cô đặc bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký, thu được *N*-metyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid (41 mg, 49%). LCMS: (phương pháp 4) R_t 1,50 phút, m/z (ES⁺)=445 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC không đối xứng chiral: cột Diacel Chiralpak IC-3 (150×4,6 mm), 0,1% TFA trong H_2O /0,1% TFA trong MeCN 48:52, tốc độ dòng 0,3 mL/phút, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, λ 235 nm, R_t 16,4 phút (R_t đối với chất đồng phân đối ảnh R là 15,4 phút), *ee* 99,3%.

Phương pháp phân tích

Việc phân tích các mẫu trong mỗi trường hợp được thực hiện sử dụng hệ thống Waters Autopurification (HPLC/MS) hoặc hệ thống Agilent Autopurification (HPLC/MS) với cột pha đảo theo một trong số các phương pháp được mô tả dưới đây. Các mẫu được đặc trưng hóa bởi m/z và thời gian giữ hoặc bởi phổ NMR bằng cách sử dụng phổ kế Bruker Avance 400.

Phương pháp 1:

Cột: Xterra MS C18 5 $\mu\text{m} \times 4,6\text{ mm} \times 50\text{ mm}$

Dung môi rửa giải: nước (A) và axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 0,6 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0	90	10
2,0	5	95
4,0	5	95

Phương pháp 2:

Cột: Xterra MS C18 5 $\mu\text{m} \times 4,6\text{ mm} \times 50\text{ mm}$

Dung môi rửa giải: axit formic 0,1% trong nước (A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 2 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0	70	30
0,5	70	30
2,5	5	95
2,8	5	95
2,9	70	30
3,0	70	30

Phương pháp 3:

Cột: Bischoff SC-03-150 Daisogel SP-120-ODS-AP 5,0 μm $\times$ 3,0 mm $\times$ 150 mm

Dung môi rửa giải: axit formic 0,1% trong nước (A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 2 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0	90	10
5,5	5	95
6,0	5	95
6,5	90	10
7,0	90	10

Phương pháp 4:

Cột: Xterra MS C18, 5 μm $\times$ 4,6 mm $\times$ 50 mm

Dung môi rửa giải: axit formic 0,1% trong nước (A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 2 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0	65	35
0,5	65	35
2,5	5	95
2,8	5	98
2,9	65	35
3,0	65	35

Phương pháp 5:

Cột: XBridge C18 5 μm $\times$ 2,1 mm $\times$ 50 mm

Dung môi rửa giải: axit formic 0,1% trong nước (A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 0,6 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0	90	10
0,3	90	10
3,3	5	95
4,0	5	95

Phương pháp 6:

Cột: XBridge C18 2,5 μm $\times$ 2,1 mm $\times$ 50 mm

Dung môi rửa giải: amoniac 0,5% trong nước (A) và amoniac 0,5% trong axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 0,6 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0	90	10
0,3	90	10
3,3	5	95
4,0	5	95

Phương pháp 7:

Cột: BEH C18 1,7 μm $\times$ 2,1 mm $\times$ 50 mm

Dung môi rửa giải: 5mM amoni axetat + axit formic 0,1% trong nước (A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 0,55 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0	95	5
0,4	95	5
0,8	65	35
1,2	45	55

2,5	0	100
3,3	0	100
3,31	95	5
4,0	95	5

Phương pháp 8:

Cột: XBridge C18 3,5 μm $\times$ 4,6 mm $\times$ 50 mm

Dung môi rửa giải: amoniac 0,1% trong nước (A) và amoniac 0,1% trong axetonitril (B)

Tốc độ dòng: 1,00 mL/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	A [%]	B [%]
0,01	95	5
5,00	10	90
5,80	5	95
7,20	5	95
7,21	95	5
10,00	95	5

Tất cả các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 49 được thử nghiệm đều có một hoặc nhiều hiệu quả sau: hiệu quả lớn hơn 80% (EC_{80}) ở 32 ppm trong thử nghiệm *in vitro* với bọ chết mèo (thử nghiệm A); hiệu quả lớn hơn 80% (EC_{80}) ở 3,2 ppm trong thử nghiệm *in vitro* với ruồi nhặng cừu Australia (thử nghiệm A); hoặc hiệu quả lớn hơn 80% (EC_{80}) ở 10 ppm trong thử nghiệm *in vitro* với tíc chó (thử nghiệm A). Tất cả các hợp của các ví dụ từ 50 đến 75 đều có một hoặc nhiều hiệu quả sau: hiệu quả lớn hơn 50% (EC_{50}) ở 10 ppm trong thử nghiệm *in vitro* với bọ chết mèo (thử nghiệm B); hiệu quả lớn hơn 50% (EC_{50}) ở 10 ppm trong thử nghiệm *in vitro* với ruồi nhặng cừu Australia (thử nghiệm B); hoặc hiệu quả lớn hơn 50% (EC_{50}) ở 20 ppm trong thử nghiệm *in vitro* với tíc chó (thử nghiệm B).

Hoạt tính *in vitro* chống *Ctenocephalides felis* (bọ chết mèo) – Thử nghiệm A

Một số bọ chết trưởng thành được đưa vào đĩa 96 lỗ được định dạng thích hợp để cho phép những con bọ chết này có thể tiếp cận và hút máu đã được xử lý *thông qua* một hệ thống cho ăn nhân tạo. Cho những con bọ chết này hút máu trong 24 giờ,

sau đó ghi nhận tác dụng của hợp chất. Hoạt tính diệt côn trùng được xác định dựa trên số lượng bọ chết bị chết lấy được ra từ hệ thống cho ăn nêu trên. Trong thử nghiệm này, các hoạt chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 80% (EC₈₀) ở 100 ppm: từ 1 đến 11, từ 13 đến 22, từ 24 đến 32 và từ 34 đến 49.

Trong thử nghiệm này, hợp chất của ví dụ 18 có EC₈₀ là 10 ppm.

Hoạt tính *in vitro* chống *Ctenocephalides felis* (bọ chét mèo) – Thử nghiệm B

Các hợp chất thử nghiệm được đưa vào máu bò hữu cơ đựng trong đồ chứa cho ăn nhân tạo. Các hợp chất đã biết có hoạt tính diệt côn trùng cũng được bao gồm để dùng làm đối chứng dương. Những con bọ chét mới trưởng thành được bỏ đói, có nguồn gốc từ những con vật dùng để thử nghiệm, được hút vào mỗi lọ nhỏ. Duy trì việc cho ăn ở các lồng thử nghiệm bằng thiết bị cho ăn nhân tạo, dẫn đến sự tiêu hóa cả hợp chất. % tỷ lệ tử vong của bọ chét được đánh giá ở thời điểm 48 giờ sau khi cho chúng gây hại. Những con bọ chét vận động bình thường và/hoặc có khả năng nhảy thì được xem là đã sống sót và những con không vận động được xem như là chết. Trong thử nghiệm này, các hoạt chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 50% (EC₅₀) ở 10 ppm: từ 50 đến 61, từ 63 đến 73 và 75.

Trong thử nghiệm này, hợp chất của ví dụ 59 có EC₅₀ là 1,6 ppm.

Hoạt tính *in vitro* chống *Lucilia Cuprina* (ruồi nhặng cừu Australia) – Thử nghiệm A

Trứng mới đẻ của ruồi nhặng được sử dụng để gieo giống vì đã được định dạng thích hợp chứa các chất thử nghiệm để được đánh giá về hoạt tính chống ký sinh trùng. Mỗi hợp chất được thử nghiệm có pha loãng hàng loạt để xác định liều lượng hiệu quả tối thiểu của nó. Các hợp chất thử nghiệm được đưa vào môi trường dinh dưỡng gốc aga để cho trứng phát triển đầy đủ thành ấu trùng tuổi 3. Việc ủ kéo dài trong 4 ngày ở 28 °C và độ ẩm tương đối 60%. Sự phát triển về sinh và nở của ấu trùng từ trứng cũng được ghi nhận để xác định hoạt tính điều tiết sinh trưởng có thể có. Trong thử nghiệm này, các hoạt chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 80% (EC₈₀) ở 32 ppm: từ 1 đến 4, từ 6 đến 33, từ 35 đến 46, 48 và 49.

Trong thử nghiệm này, hợp chất của ví dụ 41 có EC₈₀ là 1 ppm.

Hoạt tính *in vitro* chống *Lucilia Cuprina* (ruồi nhặng cừu Australia) – Thử nghiệm B

Hợp chất được đưa vào huyết thanh bò rồi bào chế thành dạng nháp nháy. Cho cuộn bông nha khoa vào mỗi lọ nhỏ để hút dung dịch hợp chất. Cho ấu trùng *L.cuprina* vào mỗi lọ điều trị. Những lọ này được đậy nắp và giữ trong 24 giờ trong khoang tạo môi trường với chu kỳ sáng/tối, độ ẩm và nhiệt độ thích hợp. Tiến hành đánh giá chỉ tại thời điểm 24 giờ bởi vì ấu trùng chết sau 24 giờ có thể bị ăn thịt bởi những con còn sống. Những lọ nhỏ được đánh giá để xác định phần trăm tử vong. Trong thử nghiệm này, các hoạt chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 50% (EC₅₀) ở 10 ppm: 50, 51, 53, từ 56 đến 70, 72 và 75.

Trong thử nghiệm này, hợp chất của ví dụ 59 có EC₅₀ là 0,77 ppm.

Hoạt tính *in vitro* chống *Rhipicephalus sanguineus* (tíc chó) – Thử nghiệm A

Thử nghiệm tiếp xúc được thực hiện bằng cách sử dụng vi đĩa đã phủ từ trước và những loạt pha loãng hợp chất, cho phép đánh giá hoạt tính chống ký sinh trùng bằng cách cho tiếp xúc với tíc. Sau đó, những con tíc trưởng thành được đưa vào mỗi lỗ của đĩa và ủ ở 28 °C và độ ẩm tương đối 80% trong 7 ngày, trong khoảng thời gian này, tác dụng của hợp chất thử nghiệm được theo dõi. Hoạt tính chống ve bét được xác nhận nếu và khi những con tíc trưởng thành bị chết. Trong thử nghiệm này, các hoạt chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 80% (EC₈₀) ở 100 ppm: từ 1 đến 4, 6, từ 9 đến 15, 19, 20, 24, từ 26 đến 32, từ 34 đến 43 và từ 47 đến 49.

Trong thử nghiệm này, hợp chất của ví dụ 41 có EC₈₀ là 32 ppm.

Hoạt tính *in vitro* chống *Rhipicephalus sanguineus* (tíc chó) – Thử nghiệm B

Dung dịch các hợp chất thử nghiệm được sử dụng để phủ thành trong của lọ thủy tinh nhỏ chứa một giấy lọc ở đáy của mỗi lọ nhỏ. Một giấy lọc thứ hai cũng được phủ và đặt trong nắp của lọ nhỏ. Những lọ và nắp được để khô qua đêm. Mỗi lọ được xử lý được cho gây hại bởi tíc. Việc tiếp xúc giữa tíc với các chất được gây ra bằng cách giữ những lọ nhỏ trong môi trường có phòng trừ và việc đánh giá được thực hiện tại thời điểm 48 giờ sau khi xử lý để so sánh với những lọ thủy tinh nhỏ không được xử lý và những lọ thủy tinh nhỏ được xử lý bằng dung môi. Trong thử nghiệm này, các

hoạt chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 50% (EC_{50}) ở 20 ppm: 50, 54, 55, từ 58 đến 63, 65, từ 67 đến 70 và từ 73 đến 75.

Trong thử nghiệm này, hợp chất của ví dụ 59 có EC_{50} là 14 ppm.

Hoạt tính *in vitro* chống *Rhipicephalus microplus* cái đã no (tíc gia súc)

Thử nghiệm tiếp xúc được thực hiện bằng các vi đĩa 6 lỗ được phủ từ trước và loại pha loãng hợp chất để cần đánh giá về hoạt tính chống ký sinh trùng. 10 con tíc cái đã no thuộc chủng kháng phosphorơ hữu cơ được cho vào mỗi lỗ và làm ba thử nghiệm giống nhau. Sau đó, các đĩa được ủ ở 28°C và độ ẩm tương đối 80%. Việc đánh giá được tiến hành 28 ngày sau về tỷ lệ tử vong, việc đẻ trứng và ấu trùng được nở ra. Một dấu hiệu về hoạt tính của các hợp chất thử nghiệm được thể hiện bởi số lượng con cái mà:

- chết ngay trước khi đẻ trứng,
- sống sót một thời gian nhưng không đẻ trứng,
- đẻ trứng như không có phôi được tạo ra,
- đẻ trứng và phôi được tạo, từ phôi này không có ấu trùng nở ra, và
- đẻ trứng và phôi được tạo, từ phôi ấu trùng nở ra một cách bình thường

trong 26 đến 27 ngày

Trong thử nghiệm này, các hoạt chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 80% (EC_{80}) ở 200 ppm: từ 1 đến 4, từ 6 đến 12, từ 14 đến 25, từ 35 đến 41, từ 44 đến 46 và 48.

Hoạt tính *in vivo* chống nhộng *Rhipicephalus sanguineus* trên chuột nhảy Mông Cổ (*Meriones unguiculatus*) (ứng dụng bằng cách phun)

Vào ngày 0, chuột nhảy được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm ở liều lượng định trước bằng cách đổ lên. Vào ngày +1 (+2), cho những con nhộng *R.sanguineus* tấn công những con vật này. Những tíc còn lại trên những con vật này cho đến khi no nê. Bảy ngày sau khi nhộng tấn công, những con no nê và bỏ đi được gom lại và đếm. Chúng được giữ cho đến khi thay lông, cũng để đánh giá hoạt tính điều tiết sinh trưởng của hợp chất thử nghiệm. Hiệu quả trong việc tiêu diệt (và điều tiết sinh trưởng) được

biểu thị bởi mức giảm số lượng tíc (và số lượng tíc thay lông) so với nhóm được xử lý bằng thuốc vờ, sử dụng công thức của Abbott:

$$\% \text{ được hiệu chỉnh} = 100 \times (1 - (n \text{ trong T sau xử lý}) / (n \text{ trong Co sau xử lý}))$$

n = số lượng tíc sống, T = nhóm được xử lý, Co = nhóm đối chứng/thuốc vờ.

Trong thử nghiệm này, các hợp chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả lớn hơn 90% (EC₉₀) ở 32 mg/kg: 1, từ 8 đến 12, 14, 16, từ 18 đến 20, 23, 26, 28, 29, 31, 35, 37, từ 39 đến 41, 44, 45, 48 và 49.

Hoạt tính *in vivo* chống lại tíc *Rhipicephalus sanguineus* (tíc chó) trên thỏ

Vào ngày 0, thỏ được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm ở nồng độ định trước bằng cách phun lên chi tai của chúng. Vào ngày +1, cho những con tíc *R. sanguineus* trưởng thành (tỷ lệ giới tính 1:1) tấn công lên tai của chúng. Việc đánh giá hiệu quả được thực hiện vào thời điểm 24 giờ, 48 giờ, và 72 giờ sau khi cho tấn công bằng cách đến số lượng tíc sống và tíc chết thu gom được từ động vật. Hiệu quả được biểu thị bằng cách so sánh với nhóm điều trị bằng thuốc vờ, sử dụng công thức của Abbott:

$$\% \text{ được hiệu chỉnh} = 100 \times (1 - (n \text{ trong T sau khi xử lý}) / (n \text{ trong Co sau xử lý}))$$

n = số lượng tíc, T = nhóm được xử lý, Co = nhóm đối chứng/thuốc vờ.

Trong thử nghiệm này, các hợp chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả cao hơn 90% (EC₉₀) ở 60 mg/m²: 28, 32, 35, 40, 41 và 48.

Hoạt tính *in vivo* chống rận (*Polyplax serrata*) trong chuột (tại chỗ)

Chuột nhiễm *P. serrata* một cách tự nhiên được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm đã bào chế vào ngày 0 bằng cách rót lên. Vào ngày +4 và +14, hiệu quả được đánh giá bằng cách đếm số lượng rận sống ở khoảng giữa hai mắt. Hiệu quả tại hai thời điểm được biểu thị ở dạng so sánh số lượng rận đếm được trên cùng con chuột trước khi xử lý, sử dụng công thức Henderson & Tilton, có xét đến số lượng rận tìm thấy ở chuột được xử lý bằng chế phẩm trống (nhóm thuốc vờ):

$$\% \text{ được hiệu chỉnh} = 100 \times (1 - (n \text{ trong Co trước khi xử lý} \times n \text{ trong T sau khi xử lý}) / (n \text{ trong Co sau khi xử lý} \times n \text{ trong T trước khi xử lý}))$$

n = số lượng rận, T = nhóm được xử lý, Co = nhóm đối chứng/thuốc vờ.

Trong thử nghiệm này, các hợp chất của các ví dụ dưới đây có hiệu quả lớn hơn 90% (EC₉₀) ở 32 mg/kg: 1, 7, từ 10 đến 12, từ 15 đến 21, 24, 25, 27, 28, 30, từ 35 đến 41, 48 và 49.

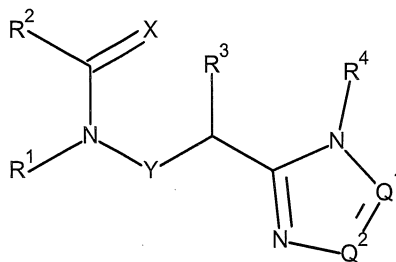
Hoạt tính của hợp chất chống sự gây hại của tíc được tạo ra bằng thực nghiệm đối với *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* trên gia súc

Các thử nghiệm được tiến hành để đánh giá hoạt tính điều trị và phòng ngừa của các hợp chất chống tíc gia súc *R. (B.) microplus*, khi cung cấp ở dạng rớt lên gia súc bị gây hại bằng thực nghiệm. Gia súc trẻ ở độ tuổi trưởng thành (khoảng 80 – 250 kg, n=5 trên một nhóm) được nhốt riêng trong các bãi rào kín có mái che, nhưng vẫn chịu tác động của điều kiện môi trường xung quanh.

Trong giai đoạn 30 ngày thích nghi với môi trường, tấn công tất cả những con vật này ba lần một tuần trong vùng gáy lưng của cổ bằng khoảng 5000 ấu trùng của *R. (B.) microplus* mỗi lần gây hại. Vào cuối giai đoạn thích nghi với môi trường, những con vật được xử lý bằng chế phẩm thử nghiệm bằng cách rớt lên sống lưng của mỗi con vật (Ngày 0). Về chế phẩm thử nghiệm, hợp chất được hòa tan – ví dụ – trong rượu benzylic, propylen cacbonat và isopropanol. Liều lượng được chọn để đạt được liều lượng điểm ≤ 10 mg/kg trọng lượng cơ thể. Sau khi xử lý, việc gây hại cho động vật bằng ấu trùng *R. (B.) microplus* tiếp tục được tiến hành với tần suất hai lần một tuần cho đến khi kết thúc thử nghiệm. Bắt đầu vào ngày 1 sau xử lý, những con tíc cái trưởng thành no nê được thu gom hàng ngày từ mỗi con vật theo Holdsworth et al. (W.A.A.V.P. guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (Ixodidae) on ruminants, Vet Parasitol., 136(1):29-43(2005)). Cách tiến hành này cho phép đánh giá hiệu quả điều trị (bắt đầu có hiệu quả) cũng như tác dụng bảo vệ sau đó. Việc gây hại cho động vật và thu gom tíc hàng ngày tiếp tục được thực hiện cho đến ngày thử nghiệm 77.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

X là O hoặc S;

Q¹ và Q² độc lập là CR⁵ hoặc N, với điều kiện ít nhất một trong số Q¹ và Q² là N;

Y là liên kết trực tiếp hoặc CH₂;

R¹ là H; C₁-C₆alkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ: CN, CONH₂, COOH, NO₂ và -Si(CH₃)₃; C₁-C₆haloalkyl; C₂-C₆alkenyl; C₂-C₆haloalkenyl; C₂-C₆alkynyl; C₂-C₆haloalkynyl; C₃-C₄xycloalkyl-C₁-C₂alkyl- trong đó, C₃-C₄xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử halo; oxetan-3-yl-CH₂-; hoặc benzyl tùy ý được thế bằng halo hoặc C₁-C₃haloalkyl;

R² là phenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin, trong đó phenyl, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin này tùy ý được thế bằng từ một đến ba phần tử thế, với điều kiện (các) phần tử thế này không ở cacbon liền kề với cacbon liên kết

với nhóm $\text{---}\overset{\text{X}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---}$, mỗi gốc độc lập được chọn từ: C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃thiohaloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halo, NO₂, SF₅, CN, CONH₂, COOH và C(S)NH₂;

R³ là C₁-C₃alkyl hoặc C₁-C₃haloalkyl;

R^4 là pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin, trong đó pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ: C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_3 - C_4 xycloalkyl, halo hoặc hydroxy;

R^5 là H, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, C_3 - C_4 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_1 - C_3 alkoxyC(O)- hoặc $(C_1$ - C_3 alkoxy) $_2$ CH-;

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó Y là liên kết trực tiếp.

3. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1 hoặc 2, trong đó X là O.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^3 là methyl.

5. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó Q^1 là N, Q^2 là CR^5 và R^5 là H, methyl, hoặc $(CH_3CH_2O)_2CH$ -.

6. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^4 là 2-pyridin, hoặc 2-pyrimidin tùy ý được thế bằng C_1 - C_3 alkoxy.

7. Hợp chất hoặc muối theo điểm 6, trong đó R^4 là 2-pyrimidin.

8. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^1 là xyclopropyl- CH_2 -, n-propyl, $CH\equiv C-CH_2$ -, $CF_3CH_2CH_2$ -, FCH_2CH_2 -, $FCH_2CH_2CH_2$ -, 2,2-difloxyclopropyl- CH_2 -, 2,2-dicloxyclopropyl- CH_2 -, H, CH_3 , $(CH_3)_3SiCH_2$ -, CH_3CH_2 - hoặc $CNCH_2$ -.

9. Hợp chất hoặc muối theo điểm 8, trong đó R^1 là xyclopropyl- CH_2 -, $CH\equiv C-CH_2$ -, H hoặc CH_3 .

10. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^2 là 3,5-bis(triflometyl)phenyl, 3,5-diclophenyl, 3-triflometoxyphenyl, 3-clo-5-triflometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-clo-5-triflometoxyphenyl, hoặc 5-triflometylpyridin-3-yl, 3-bromo-5-triflometylphenyl, 3-xyano-5-triflometylphenyl hoặc 2,6-bis(triflometyl)pyridin-4-yl.

11. Hợp chất hoặc muối theo điểm 10, trong đó R² là 3,5-bis(triflometyl)phenyl.
12. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là *N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid, *N*-prop-2-ynyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid hoặc *N*-metyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid.
13. Chế phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, và ít nhất một chất mang thích hợp.
14. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
 3,5-diclo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamid;
 3,5-diclo-*N*-propyl-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3-(triflometoxy)benzamid;
N-[(3-clophenyl)metyl]-3-xyano-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamid;
 3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
 3-clo-*N*-prop-2-ynyl-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
 3-clo-*N*-propyl-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid;
 3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-(triflometoxy)benzamid;
N-(2-floetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)-*N*-(3,3,3-triflopropyl)benzamid;
N-(oxetan-3-ylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;

N-(xyanometyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-
 bis(triflometyl)benzamid;
N-prop-2-ynyl-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-
 bis(triflometyl)benzamid;
N-[(2,2-difloxypropyl)metyl]-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-
 bis(triflometyl)benzamid;
N-[(2,2-dicloxypropyl)metyl]-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-
 bis(triflometyl)benzamid;
 3-clo-*N*-prop-2-ynyl-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-5-
 (triflometoxy)benzamid;
N-(2-floetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-
 bis(triflometyl)benzamid;
N-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)-*N*-(3,3,3-
 triflopropyl)benzamid;
N-(3-flopropyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-
 bis(triflometyl)benzamid;
 3-clo-*N*-(2-floetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-
 (triflometoxy)benzamid;
 3-clo-*N*-(2-floetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-
 (triflometyl)benzamid;
 3-clo-*N*-(3-flopropyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-
 (triflometyl)benzamid;
 3-clo-*N*-(3-flopropyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-
 (triflometoxy)benzamid;
 3-clo-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)-*N*-(3,3,3-
 triflopropyl)benzamid;
 3-clo-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometoxy)-*N*-(3,3,3-
 triflopropyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-
 (triflometyl)pyridin-3-carboxamid;

N-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)-*N*-(3,3,3-triflopropyl)pyridin-3-carboxamit;
N-(2-floetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
N-(3-flopropyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
N-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(1-pyrimidin-2-yltetrazol-5-yl)ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamit;
3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[5-metyl-2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]benzamit;
N-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamit;
3-clo-*N*-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometoxy)-benzamit;
3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometoxy)benzamit;
3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]benzamit;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(5-metoxypyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamit;
3-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)benzamit;
3-clo-*N*-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)benzamit;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[2-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]propyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamit;
N-prop-2-ynyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamit;

N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid;
N-prop-2-ynyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-[2-(2-pyridyl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzencarbothioamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
3-xyano-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-2,6-bis(triflometyl)pyridin-4-carboxamid;
3-xyano-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]benzamid;
N-Etyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
3-xyano-*N*-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]benzamid;
3-xyano-*N*-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]benzamid;
N-(xyanometyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
3-xyano-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
3-xyano-*N*-prop-2-ynyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
3-xyano-*N*-etyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
3-xyano-*N*-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(5-metyl-2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;

3-bromo-*N*-(xyclopropylmetyl)-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
N-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-[2-(5-flopyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)-*N*-(trimetylsilylmetyl)benzamid;
3-xyano-*N*-[(1*S*)-1-[2-(5-flopyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]benzamid;
N-[(1*S*)-1-[2-(5-flopyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzencarbothioamid;
3-carbamothioyl-*N*-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]benzamid;
3-carbamothioyl-*N*-metyl-*N*-[1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-5-(triflometyl)benzamid;
N-[1-[5-(dietoxymetyl)-2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl]etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid;
Metyl 5-[1-[[3,5-bis(triflometyl)benzoyl]amino]etyl]-1-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-carboxylat; hoặc
N-metyl-*N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid.

15. Hợp chất có công thức *N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid hoặc muối của nó.

16. Hợp chất có công thức *N*-[(1*S*)-1-(2-pyrimidin-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)etyl]-3,5-bis(triflometyl)benzamid.