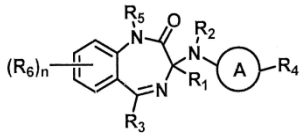
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(11) **1-0037970**
(51)[7] **A61K 31/55**; A61K 31/5513
(13) **B**

(21) 1-2018-00714
(22) 21/07/2016
(86) PCT/US2016/043320 21/07/2016
(87) WO/2017/015449 26/01/2017
(30) 62/195,648 22/07/2015 US; 62/335,227 12/05/2016 US
(45) 25/12/2023 429
(43) 27/08/2018 365A
(73) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, United States of America
(72) SHOOK, Brian, C. (US); KIM, In, Jong (KR); BLAISDELL, Thomas, P. (US); YU, Jianming (US); PANARESE, Joseph (US); OR, Yat, Sun (US).
(74) Công ty TNHH Quốc tế D &N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT BENZODIAZEPIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ VIRUT HỢP BÀO ĐƯỜNG HÔ HẤP (RSV) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (**I**), hoặc các muối dược dụng, este, hoặc tiền dược chất của nó:



(I)

mà ức chế virut hợp bào đường hô hấp (RSV). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất nêu trên để cấp cho đối tượng bị nhiễm RSV để điều trị bệnh nhiễm RSV ở đối tượng này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế nói chung đề cập đến các hợp chất và dược phẩm hữu ích dùng làm các chất ức chế virut hợp bào đường hô hấp (Respinatory Syncytial Virus - RSV). Cụ thể, sáng chế đề cập đến các dẫn xuất benzodiazepin có thể ức chế các hoạt tính của RSV và để điều trị bệnh nhiễm RSV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus hợp bào đường hô hấp ở người (Human Respinatory Syncytial Virus - HRSV) là một paramyxovirut ARN, sợi đơn, âm (KM. Empey, et al., *Rev. Anti-Infective Agents*, **2010,** *50(1 May)*, 1258-1267). RSV là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới cấp tính (acute lower respiratory tract infection - ALRI) và ảnh hưởng đến bệnh nhân ở mọi lứa tuổi. Các triệu chứng ở người lớn thường không nghiêm trọng và thường giống như bị cảm lạnh nhẹ. Tuy nhiên, ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ các virut có thể gây nhiễm trùng đường hô hấp dưới bao gồm viêm tiểu phế quản hoặc viêm phổi, nhiều trẻ phải nằm viện. Gần như tất cả các trẻ em đến ba tuổi đều bị nhiễm virut này. Nhóm nguy cơ cao nhiễm RSV đã được biết có nhiều khả năng tiến triển thành bệnh ALRI. Trẻ sơ sinh sinh non tháng và/hoặc trẻ sơ sinh mắc bệnh phổi hoặc tim có nguy cơ phát triển bệnh ALRI cao nhất. Các nhóm nguy cơ cao khác nữa bao gồm người già, người lớn mắc bệnh tim và/hoặc phổi mạn tính, các bệnh nhân ghép bào gốc và bị ức chế miễn dịch.

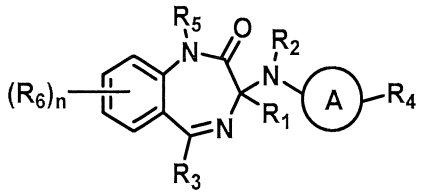
Hiện nay, không có sẵn vắc-xin để ngăn ngừa bệnh nhiễm HRSV. Palivizumab là một kháng thể đơn dòng được sử dụng trong điều trị dự phòng để ngăn ngừa bệnh nhiễm HRSV ở trẻ sơ sinh có nguy cơ nhiễm cao, ví dụ như trẻ sơ sinh non tháng, và trẻ sơ sinh mắc bệnh tim và/hoặc phổi. Chi phí điều trị bằng palivizumab cao làm hạn chế việc sử dụng thuốc này cho các mục đích chung. Ribavirin cũng đã được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm HRSV, nhưng hiệu quả của nó là hạn chế. Vẫn có nhu cầu y tế lớn về các phương pháp điều trị bệnh HRSV mới và hiệu quả mà có thể sử dụng được nói chung bởi tất cả các tầng lớp dân chúng và các lứa tuổi.

Đã có một số chất ức chế dung hợp RSV đã được bộc lộ trong các tài liệu công bố sau đây: WO2010/103306, WO2012/068622, WO2013/096681, WO2014/060411, WO2013/186995, WO2013/186334, WO 2013/186332, WO 2012 080451, WO 2012/080450, WO2012/080449, WO 2012/080447, WO 2012/080446, và *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1630-1643. Ví dụ về các chất ức chế N-protein khác để điều trị HRSV đã được bộc lộ trong các tài liệu công bố sau đây: WO 2004/026843, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2311-2319, và *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1685-1692. Ví dụ về các chất ức chế L-protein đối với HRSV đã được bộc lộ trong các tài liệu công bố sau đây: WO 2011/005842, WO 2005/042530, *Antiviral Res.* **2005**, *65*, 125-131, và *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6789-6793. Các ví dụ về các chất ức chế nucleosit/polymeraza đã được bộc lộ trong các tài liệu công bố sau đây: WO 2013/242525 và *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1862-1878.

Vẫn có nhu cầu phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả đối với bệnh HRSV. Sáng chế đã xác định được các hợp chất là các benzodiazepin được thế aminoheteroaryl, và ức chế HRSV. Sáng chế bao gồm các phương pháp điều chế các hợp chất cũng như phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất được biểu diễn bởi Công thức **(I)** và các muối dược dụng, các este hoặc các tiền dược chất của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virut (đặc biệt là HRSV):



(I)

trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

1) Hydro;
2) Halogen;
3) CN;
4) -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế; và

5) -C_1-C_8 alkyl –O-R_{11} tùy ý được thế;

R_2 và R_5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

1) hydro; và
2) -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế;

A được chọn từ nhóm bao gồm:

1) -C_3-C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế;
2) -C_3-C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế;
3) heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế;
4) Aryl tùy ý được thế; và
5) Heteroaryl tùy ý được thế;

R_3 là hydro hoặc R_{11};

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm:

1) Hydro;
2) -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế;
3) -C_2-C_8 alkenyl tùy ý được thế;
4) -C_2-C_8 alkynyl tùy ý được thế;
5) -C_3-C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế;
6) -C_3-C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế;
7) Heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế;
8) Aryl tùy ý được thế;
9) Heteroaryl tùy ý được thế;
10) - $NR_{13}R_{14}$;
11) -CO-$NR_{13}R_{14}$; và
12) -SO_2-$NR_{13}R_{14}$;

Mỗi R_6 là giống hoặc khác nhau và độc lập được lựa chọn từ halogen, hydroxyl, hydroxyl được bảo vệ, xyano, amino, amino được bảo vệ, nitro, -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế, -C_1-C_8 ankoxy tùy ý được thế, -NHC_1-C_8 alkyl tùy ý được thế, -S-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, nhóm -SO_2-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, -SO_2-NH-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, -NH-SO_2-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, -CO_2R_{12} , và –$NR_{13}R_{14}$ và -CO-$NR_{13}R_{14}$;

R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

1) -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế;
2) -C_2-C_8 alkenyl tùy ý được thế;
3) -C_2-C_8 alkynyl tùy ý được thế;
4) -C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế;
5) -C_3-C_8 xycloalkenyl tùy ý được thế;
6) heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;
7) Aryl tùy ý được thế; và
8) Heteroaryl tùy ý được thế;

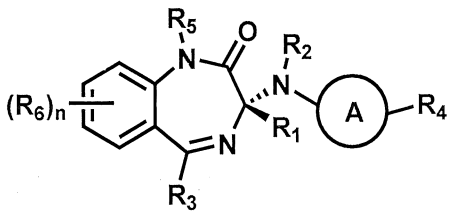
R_{13} và R_{14} mỗi nhóm độc lập được chọn từ khí hydro, –C_1-C_8-alkyl tùy ý được thế, –C_2-C_8-alkenyl tùy ý được thế, –C_2-C_8-alkynyl tùy ý được thế; –C_3-C_8-xycloalkyl tùy ý được thế, – C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế, -$C(O)R_{12}$, -$S(O)_2R_{12}$, và -$S(O)_2NHR_{12}$; cách khác, R_{13} và R_{14} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào để tạo thành một vòng dị vòng tùy ý được thế; và n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Mỗi nhóm được ưu tiên nêu ở trên có thể được kết hợp với một, bất kỳ hoặc tất cả các nhóm được ưu tiên khác.

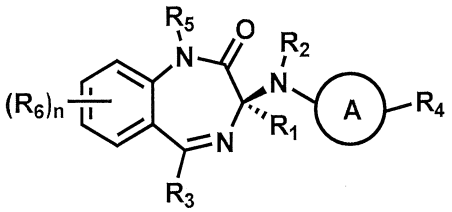
Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức **(I)** như được mô tả dưới đây, hoặc muối dược dụng, este hoặc tiền dược chất của nó.

Nguyên tử cacbon ở vị trí 3 của hệ vòng benzodiazepin của các hợp chất theo sáng chế là không đối xứng. Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể có hóa học lập thể được mô tả trong công thức **(Ia)** hoặc **(Ib)**:



(Ia)



(Ib)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A và n được định nghĩa trước đó. Chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm hợp chất theo sáng chế là hỗn hợp raxemic của hợp chất có Công thức Ia

và Công thức Ib, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có Công thức Ia hoặc Công thức Ib, hoặc lượng dư của một chất đồng phân đối ảnh so với chất còn lại. Ví dụ, chế phẩm này có thể bao gồm hợp chất với lượng dư của chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 hoặc 90%. Theo một phương án, lượng dư chất đồng phân đối ảnh là ít nhất 95%. Trong các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều nguyên tử không đối xứng, các hợp chất này có thể có mặt trong chế phẩm dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc hỗn hợp của các chất đồng phần lập thể, như hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế này bao gồm hỗn hợp raxemic, chất đồng phân lập thể riêng lẻ hoặc các chất đồng phân đối ảnh với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là ít nhất 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc 95%.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế được biểu diễn bởi Công thức (Ib). Các chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là bao gồm hợp chất về cơ bản là tinh khiết có Công thức (Ib) hoặc hỗn hợp của hợp chất có Công thức (Ib) và các hợp chất tương ứng có Công thức (Ia), với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (Ib) như được thảo luận ở trên.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức (**I**), các muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 không phải là hydro. Theo các phương án khác, R_1 là hydro, –C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế, hoặc CH_3 tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất của công thức **(I)** và các muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 là–C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế, hoặc CH_3 tùy ý được thế như, ví dụ, CF_3.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức **(I)**, và các muối dược dụng của chúng, trong đó R_2 là hydro, hoặc CH_3 tùy ý được thế.

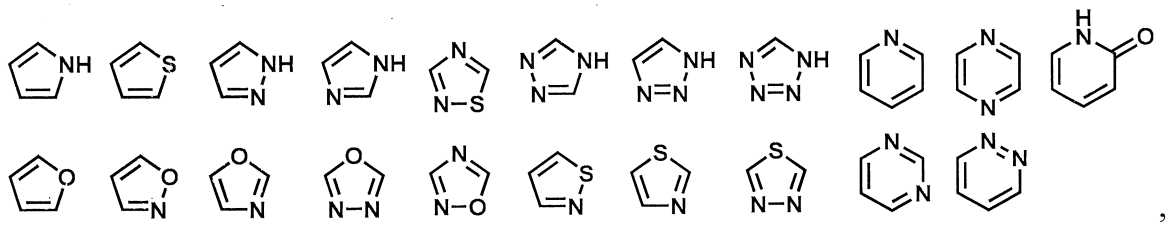
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức **(I)**, và các muối dược dụng của chúng, trong đó R_5 là hydro, hoặc CH_3 tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức **(I)**, và các muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 là hydro hoặc CH_3 tùy ý được thế, R_2 là hydro và R_5 là hydro.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức **(I)**, các muối dược dụng của chúng, trong đó R_3 là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Tốt hơn là R_3 là phenyl và tùy ý được thế bằng từ một đến ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm hydro, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-SO_2Me$, và xyano.

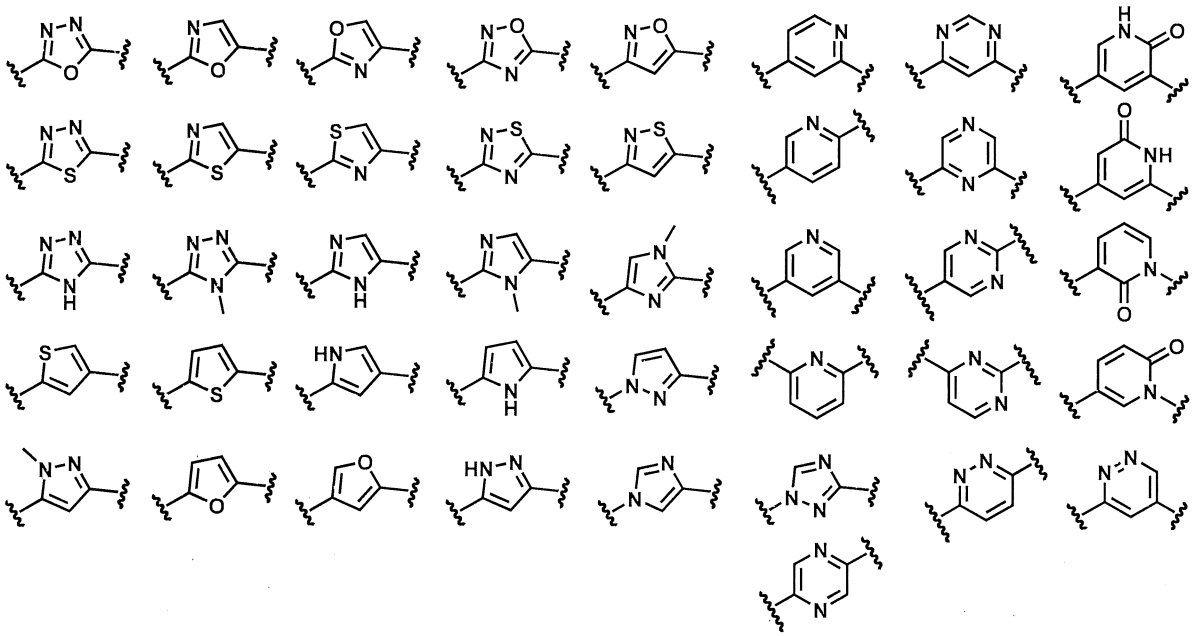
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức **(I)**, và các muối dược dụng của chúng, trong đó A là aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C_3$-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế. Tốt hơn là A là aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Tốt hơn nữa là A là heteroaryl một vòng có 5 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl một vòng có 6 cạnh hoặc heteroaryl ngưng tụ có 8-10 cạnh. Theo một phương án, A là nhóm heteroaryl chứa nitơ có năm cạnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức **(I)**, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó A được dẫn xuất từ một trong các nhóm sau đây bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro:



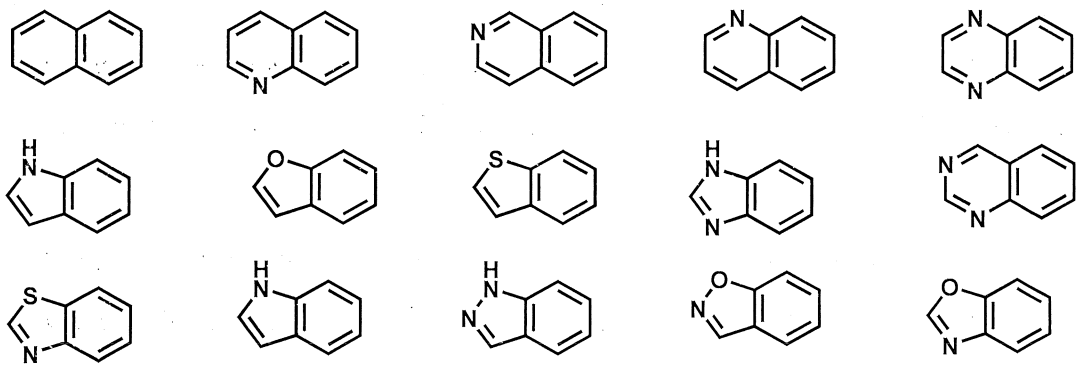
trong đó mỗi nhóm trong số heteroaryl một vòng được thể hiện ở trên tùy ý được thế nếu có thể.

Trong các phương án nhất định, A được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm nêu dưới đây, trong đó một trong các hóa trị được chỉ ra là điểm gắn của nhóm heteroaryl vào R_4; và hóa trị còn lại là điểm gắn vào nguyên tử nitơ của amino. Mỗi nhóm trong số các nhóm này là tùy ý được thế nữa nếu có thể. Nguyên tử của A mà nối A với R_4 có thể là nguyên tử cacbon hoặc nếu có thể, là nguyên tử nitơ:



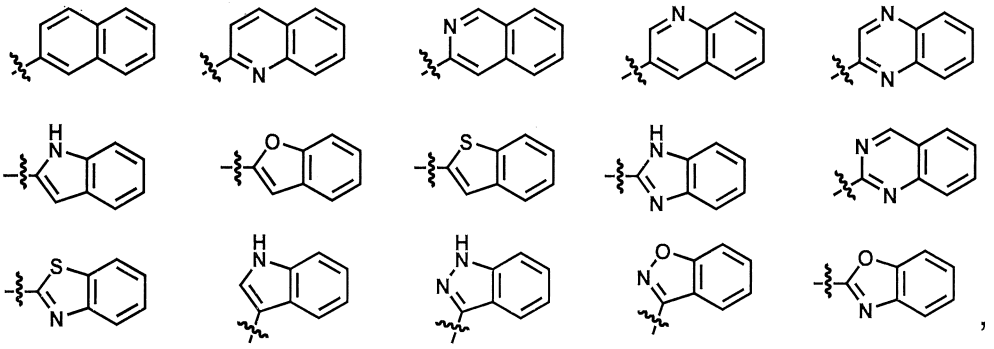
Tốt hơn nếu các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ halo, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, $-SO_2Me$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C_1$-C_8-alkoxy được thế tùy ý, và $-C(O)CH_3$. Cần phải hiểu rằng phụ thuộc vào nhóm heteroaryl, có thể có 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế. Theo các phương án được ưu tiên, có từ 0 đến 2 phần tử thế và, tốt hơn nữa là, 0 hoặc 1 phần tử thế.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức **(I)**, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó A được dẫn xuất từ nhóm hai vòng ngưng tụ được chọn từ một trong nhóm sau đây bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro.



Theo phương án này, A được gắn vào nguyên tử nitơ của amino và R_4 thông qua các nguyên tử trên vòng có sẵn bất kỳ. Trong các vòng ngưng tụ 5/6 này, tốt hơn là A gắn vào nguyên tử nitơ của amino thông qua nguyên tử có sẵn trong vòng 5 cạnh này. Trong các vòng ngưng tụ 6/6 này, tốt hơn là A gắn vào nguyên tử nitơ của amino thông qua nguyên tử cacbon của vòng chứa nitơ này.

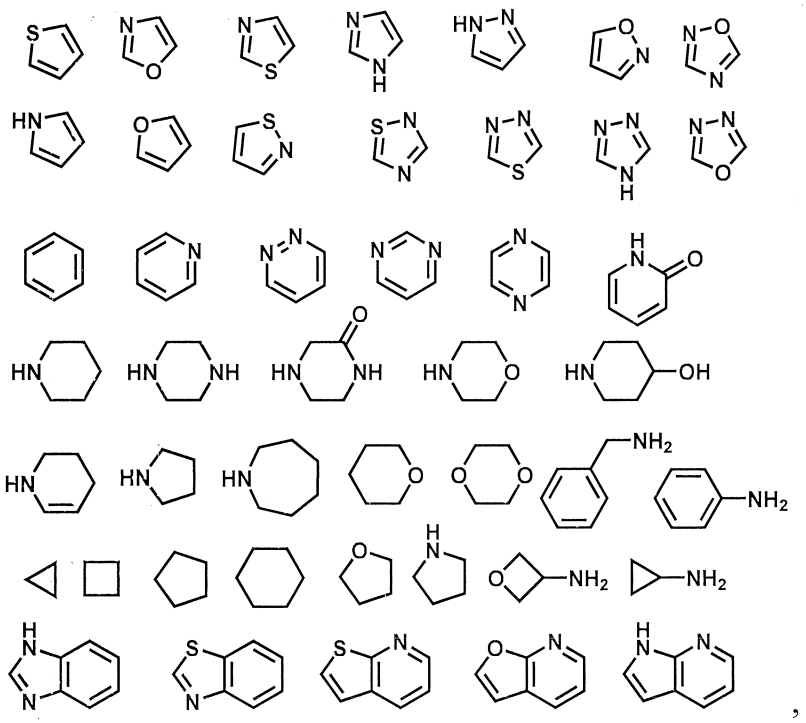
Theo các phương án nhất định, A được chọn từ các nhóm được nêu dưới đây.



trong đó điểm gắn vào nguyên tử nitơ của amino được thể hiện và R_4 được gắn vào vị trí vòng sẵn có khác bất kỳ và tốt hơn là hydro. Theo một phương án, R_4 được gắn vào một nguyên tử của vòng benzo. Khi A là naphtyl, tốt hơn là R_4 và nguyên tử nitơ của amino được gắn vào các nguyên tử cacbon từ các vòng khác nhau. Mỗi nhóm trong số các nhóm được thể hiện ở trên tùy ý được thế, và tốt hơn là các phần tử thế tùy ý độc lập được chọn từ halo, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$, -OH, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, -NH-(C_1-C_6)alkyl, $-SO_2$-(C_1-C_6)alkyl, $-SO_2$-NH-(C_1-C_6)alkyl, -NH-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, và – C_1-C_8-alkoxy. Tốt hơn nếu, ngoài R_4, còn có 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, tốt hơn nữa là có 0, 1 hoặc 2 phần tử thế, và tốt nhất là có 0 hoặc 1 phần tử thế.

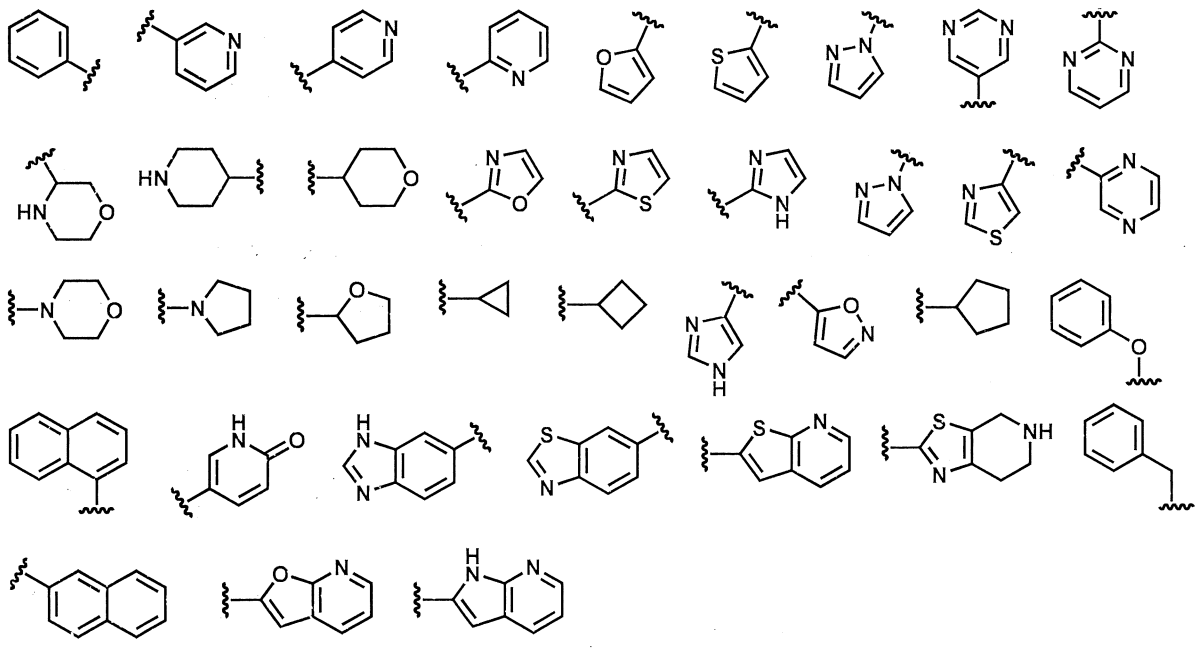
Theo các phương án nhất định về các hợp chất theo sáng chế, R_4 không phải là hydro. Theo các phương án nhất định về các hợp chất theo sáng chế, R_4 là aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế, -C_3-C_{12}-xycloalkyl tùy ý được thế, -C_3-C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế, aryl-O- tùy ý được thế, heteroaryl-O tùy ý được thế, aryl-C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl-C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R_4 là phenyl, naphtyl, có heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, R_4 là heteroaryl tùy ý được thế có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế được ngưng tụ với aryl có 6 cạnh, heteroaryl, vòng cacbon hoặc dị vòng, như heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với benzo hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với pyrido.

Theo các phương án nhất định về các hợp chất theo sáng chế, R_4 là nhóm được dẫn xuất từ một trong số các nhóm sau bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro:



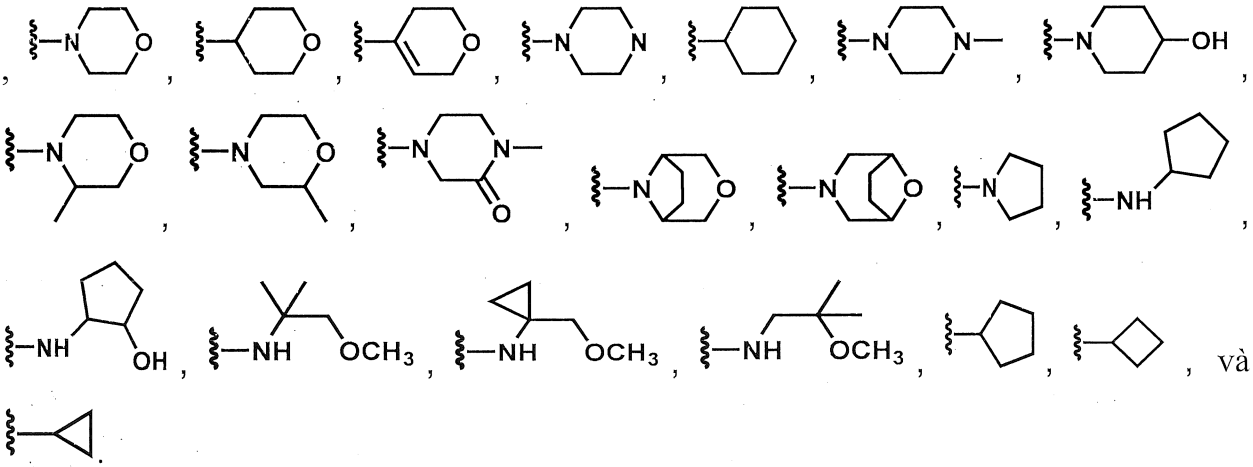
trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm được thể hiện ở trên tùy ý được thế nếu có thể.

Theo các phương án nhất định, R_4 được chọn từ các nhóm được thể hiện dưới đây, mỗi nhóm này tùy ý được thế,



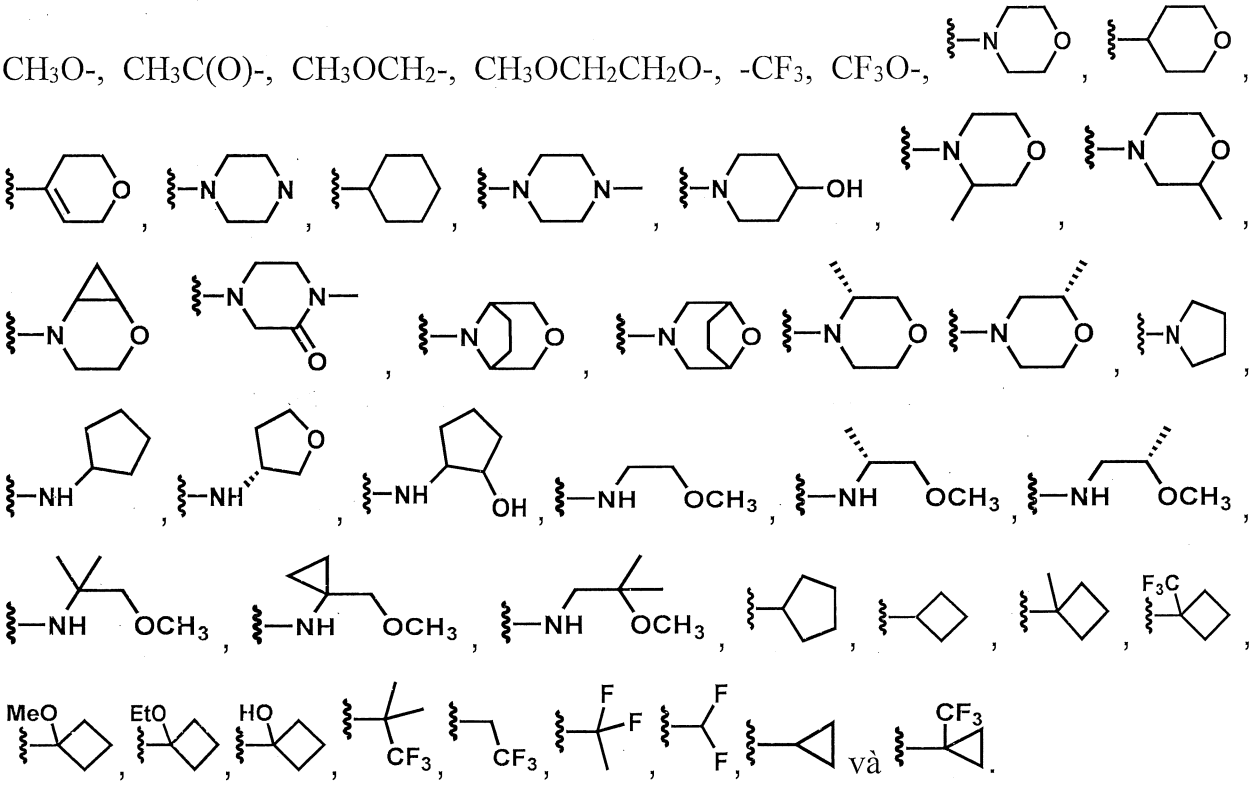
Theo các phương án nhất định, R_4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halo, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$, -OH, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, -NH-(C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế, -NH-(C_1-C_6)alkyl-(C_1-C_6)alkoxy tùy ý được

thế, -SO_2-(C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, -SO_2-NH-(C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, -NH-SO_2-(C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, – C_1-C_8-alkyl tùy ý được thế, – C_1-C_8-alkenyl tùy ý được thế, – C_3-C_8-xycloalkyl tùy ý được thế, – C_3-C_8-xycloalkenyl tùy ý được thế, và – C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế. Theo một phương án khác, các phần tử thế độc lập được chọn từ CH_3, CN, flo, clo, CH_3O-, $CH_3C(O)$-, CH_3OCH_2-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, -CF_3, CF_3O-



và

Theo một phương án khác, các phần tử thế độc lập được chọn từ CH_3, CN, flo, clo, CH_3O-, $CH_3C(O)$-, CH_3OCH_2-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, -CF_3, CF_3O-,



và

Theo các phương án nhất định, có từ 0 đến 4, 0 đến 3, 0 đến 2, 1 hoặc 0 phần tử thế. Tốt hơn nếu, có từ 0 đến 2 phần tử thế và tốt hơn nữa là, 0 hoặc 1 phần tử thế. Tốt hơn nữa là các nhóm tùy ý được thế có thể là nhiều hơn một nhóm.

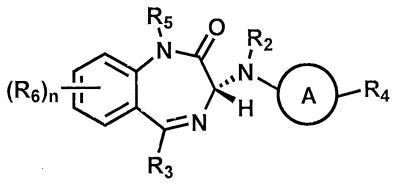
Theo các phương án nhất định về các hợp chất theo sáng chế, A là aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế, như được mô tả trên đây. Theo phương án này, R_4 là aryl tùy ý được thế, heteroaryl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_3-C_{12}-xycloalkyl, C_3-C_{12} xycloalkenyl, aryl-O-, heteroaryl-O, aryl-C_1-C_4-alkyl hoặc heteroaryl-C_1-C_4-alkyl, như được mô tả trên đây. Theo phương án này, R_4 tốt hơn là aryl tùy ý được thế, heteroaryl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh, C_3-C_{12}-xycloalkyl, hoặc C_3-C_{12} xycloalkenyl.

Theo các phương án nhất định về các hợp chất theo sáng chế, mỗi nhóm R_6 độc lập là halo, metyl tùy ý được thế, CN hoặc CF_3. Theo các phương án nhất định, n bằng 0 đến 3, 0 đến 2, 1 hoặc 0. Tốt hơn nữa là, n bằng 0.

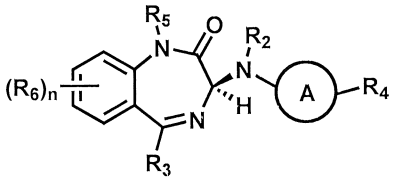
Theo các phương án nhất định về các hợp chất theo sáng chế, A là heteroaryl một vòng có 5 cạnh, tùy ý được thế bằng từ một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, CF_3, OCF_3, SO_2Me, xyano, – C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế, và metyl tùy ý được thế; R_1 là hydro hoặc metyl tùy ý được thế; R_2 là hydro; R_3 là aryl tùy ý được thế; R_4 là aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R_5 là hydro; n bằng 0. Tốt hơn nếu A là triazol tùy ý được thế, oxadiazolyl tùy ý được thế, oxazolyl tùy ý được thế, hoặc thiadiazolyl tùy ý được thế.

Theo các phương án nhất định về các hợp chất theo sáng chế, A là heteroaryl một vòng có 6 cạnh độc lập tùy ý được thế bằng từ một đến hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CF_3, OCF_3, SO_2Me, xyano, – C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế, và metyl tùy ý được thế; R_1 là hydro hoặc metyl tùy ý được thế; R_2 là hydro; R_3 là aryl tùy ý được thế; R_4 là aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; R_5 là hydro; R_6 là hydro. Tốt hơn là A là pyridyl tùy ý được thế hoặc pyrimidyl tùy ý được thế.

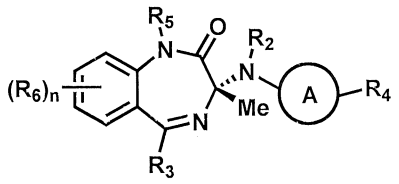
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức **(IIa-1)**, **(IIa-2)**, **(IIb-1)** và **(IIb-2)**, hoặc muối dược dụng, este hoặc tiền dược chất của nó.



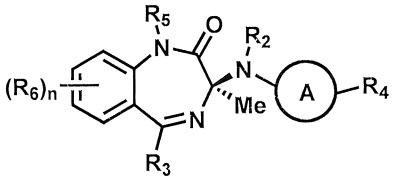
(IIa-1)



(IIb-1)



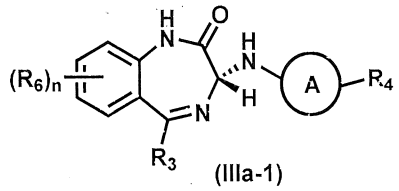
(IIa-2)



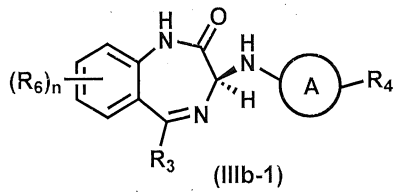
(IIb-2)

trong đó R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A và n là như được xác định trước đó.

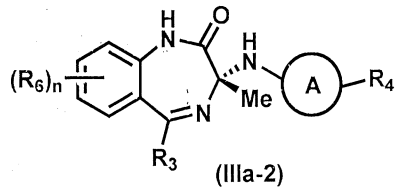
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức **(IIIa-1)**, **(IIIa-2)**, **(IIIb-1)**, và **(IIIb-2)**, hoặc muối dược dụng, este hoặc tiền dược chất của nó.



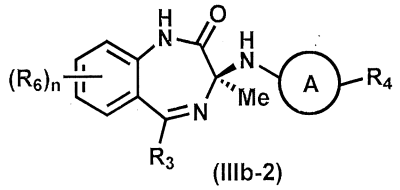
(IIIa-1)



(IIIb-1)



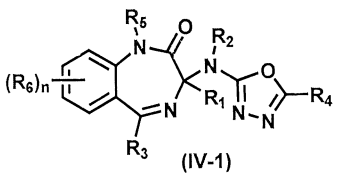
(IIIa-2)

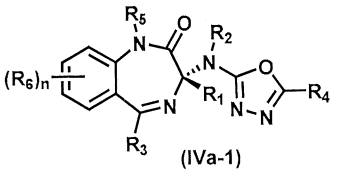


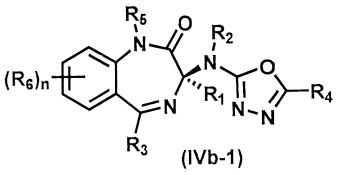
(IIIb-2)

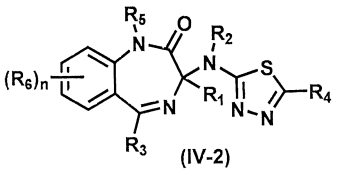
trong đó R_3, R_4, R_6, A và n là như được xác định trước đó.

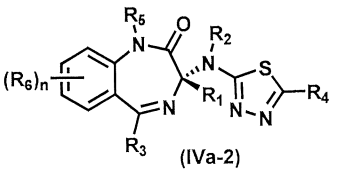
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi các Công thức **(IV-1)** ~**(IV-4)**, **(IVa-1)** ~**(IVa-4)**, và **(IVb-1)** ~**(IVb-4)**, hoặc các muối dược dụng, este hoặc tiền dược chất của nó:

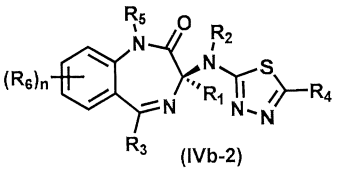

(IV-1)

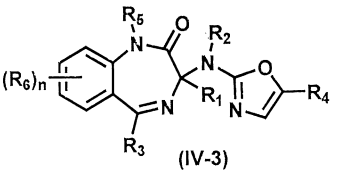

(IVa-1)

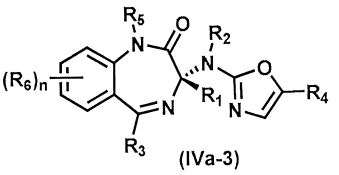

(IVb-1)

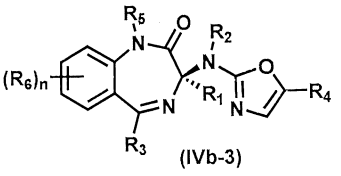

(IV-2)

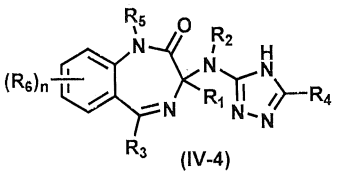

(IVa-2)

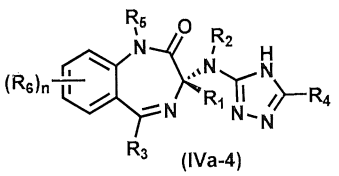

(IVb-2)

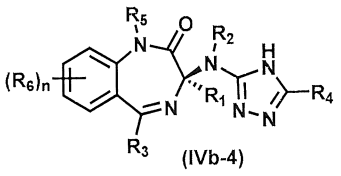

(IV-3)


(IVa-3)


(IVb-3)

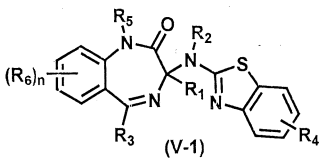

(IV-4)

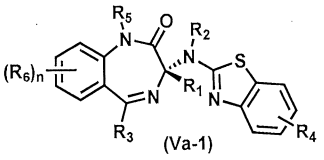

(IVa-4)

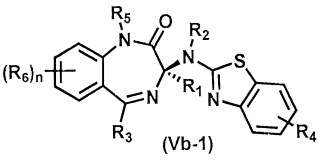

(IVb-4)

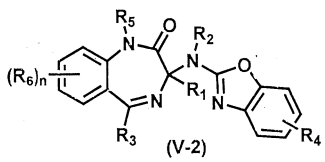
trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A và n là như được xác định trước đó.

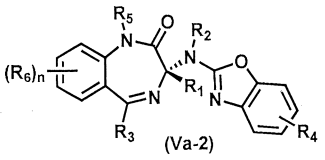
Theo một phương án khác về sáng chế là hợp chất được biểu diễn bởi các Công thức **(V-1)** ~**(V-3)**, **(Va-1)** ~**(Va-3)**, và **(Vb-1)** ~**(Vb-3)**, hoặc các muối dược dụng, este hoặc tiền dược chất của nó:

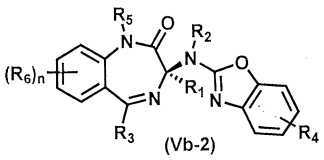

(V-1)

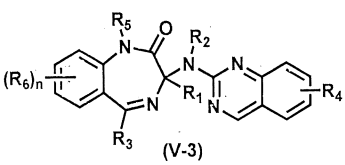

(Va-1)

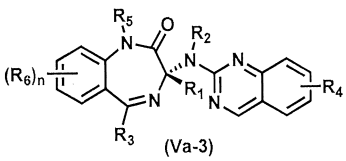

(Vb-1)

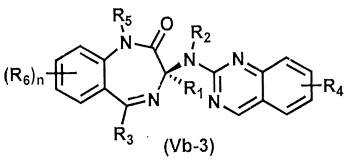

(V-2)


(Va-2)


(Vb-2)

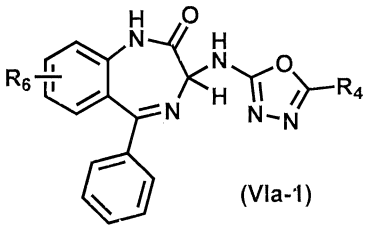

(V-3)


(Va-3)

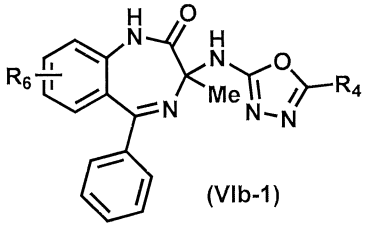

(Vb-3)

trong đó, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 và n là như được xác định trước đó.

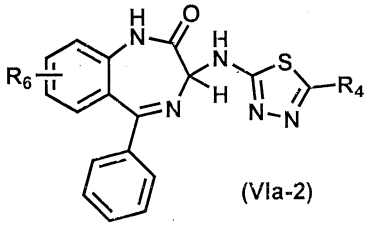
Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (**VIa-1**)~ (**VIa-8**), Công thức (**VIb-1**)~ (**VIb-8**), hoặc muối dược dụng, este hoặc tiền dược chất của nó.



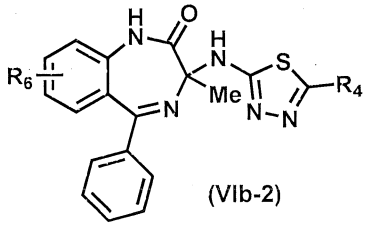
(VIa-1)



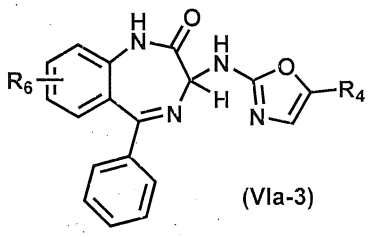
(VIb-1)



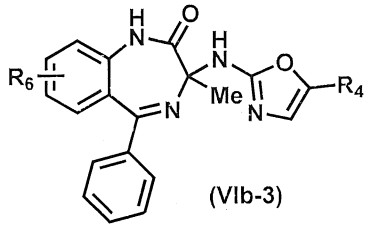
(VIa-2)



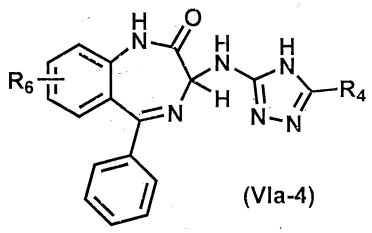
(VIb-2)



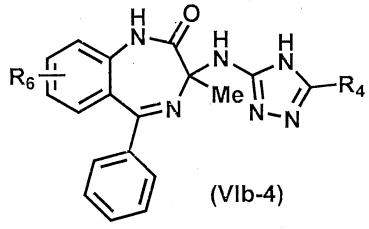
(VIa-3)



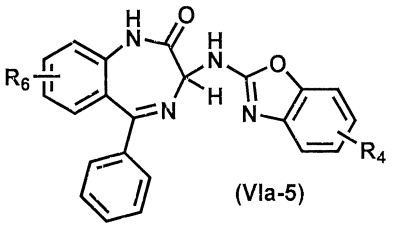
(VIb-3)

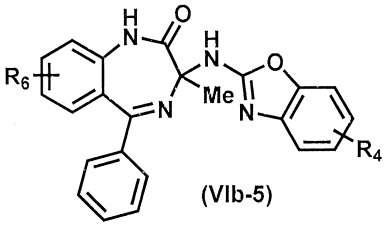


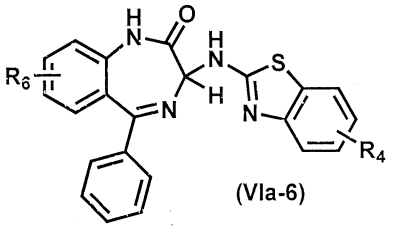
(VIa-4)

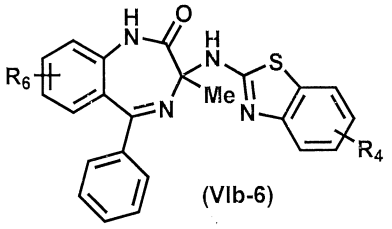


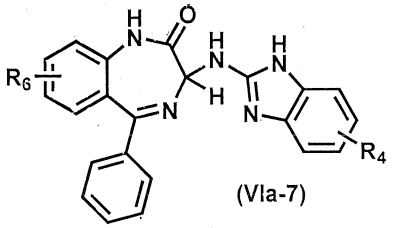
(VIb-4)

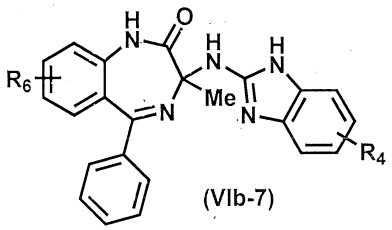

(VIa-5)

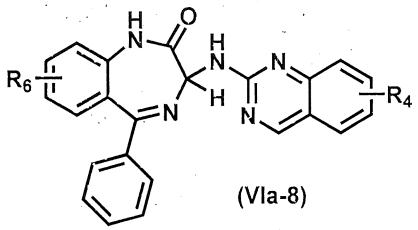

(VIb-5)

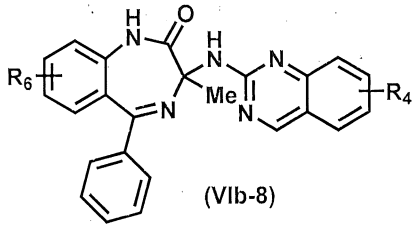

(VIa-6)


(VIb-6)


(VIa-7)

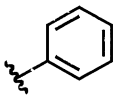
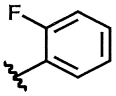
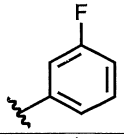
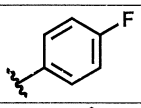
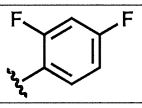
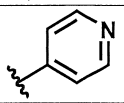
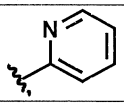
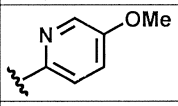
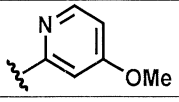
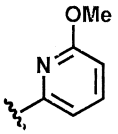
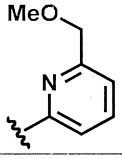
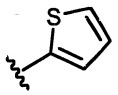
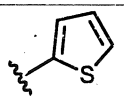
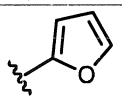
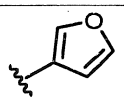
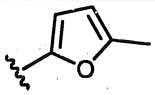
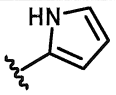
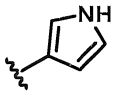
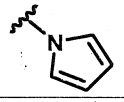
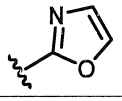
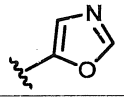
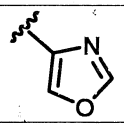
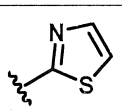
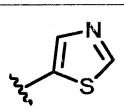
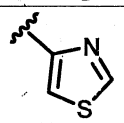
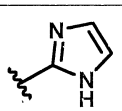
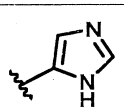
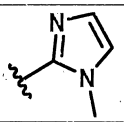
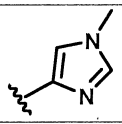
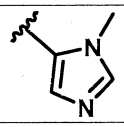
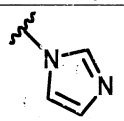
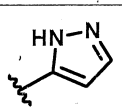
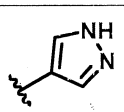
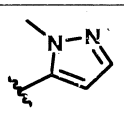
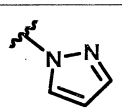
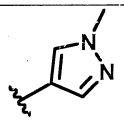
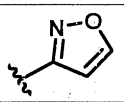
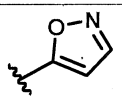
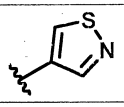
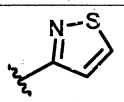
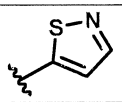
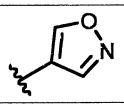
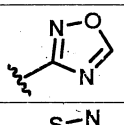
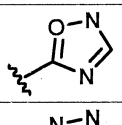
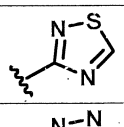
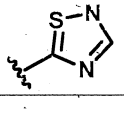
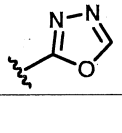
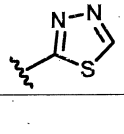

(VIb-7)

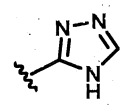
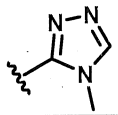
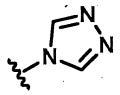
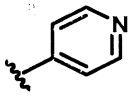
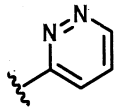
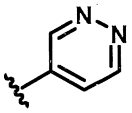
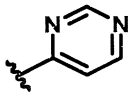
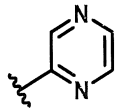
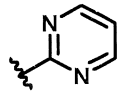
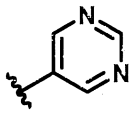
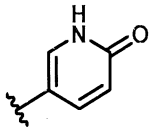
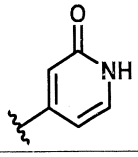
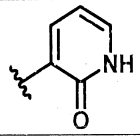
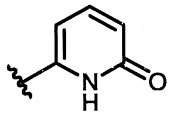
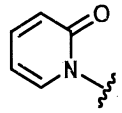
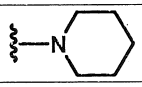
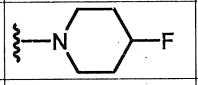
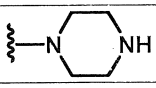
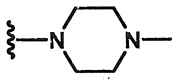
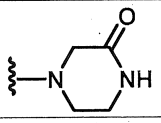
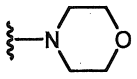
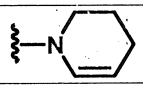
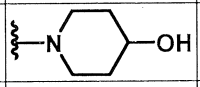
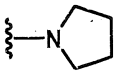
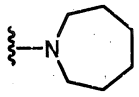
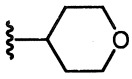
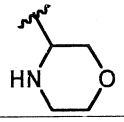
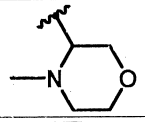
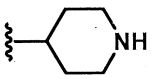
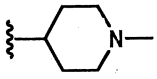
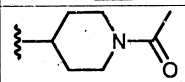
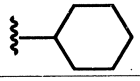
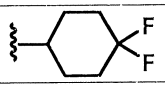
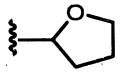
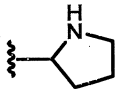
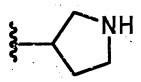
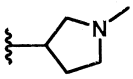
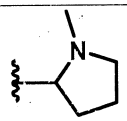
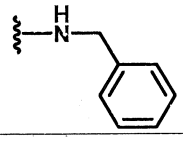
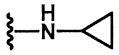
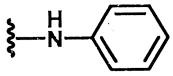
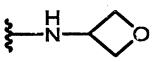
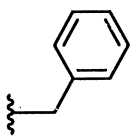
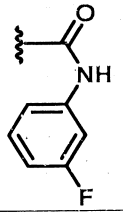

(VIa-8)

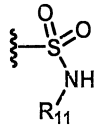
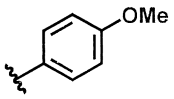
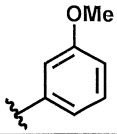
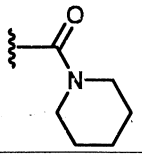
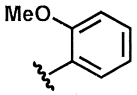
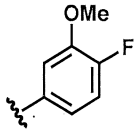
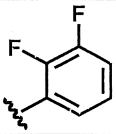
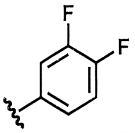
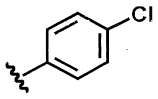
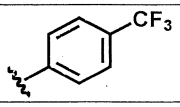
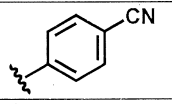
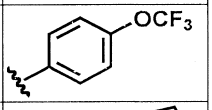
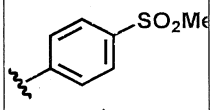
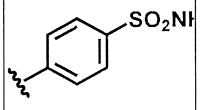
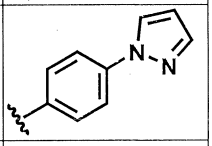
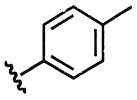
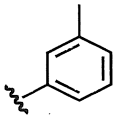
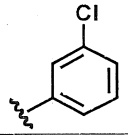
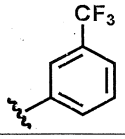
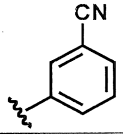
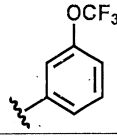
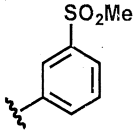
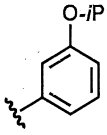
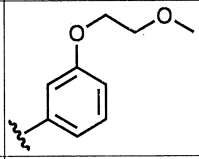
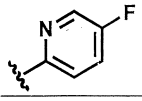
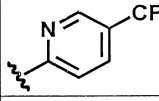
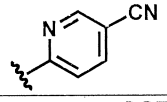
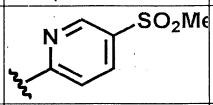
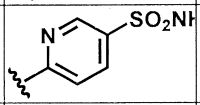
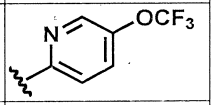
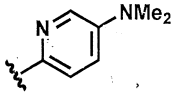
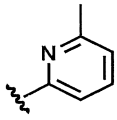
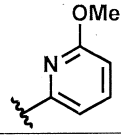
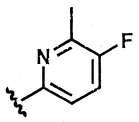
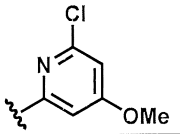
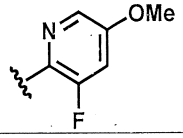
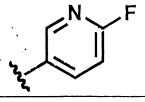
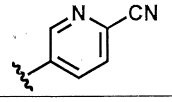
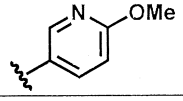
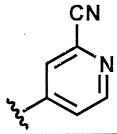
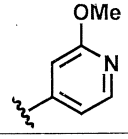

(VIb-8)

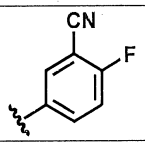
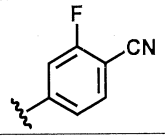
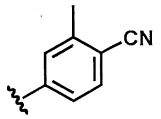
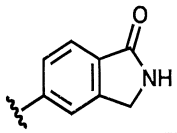
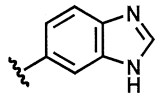
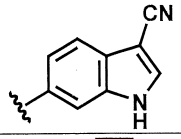
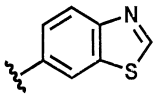
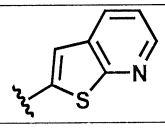
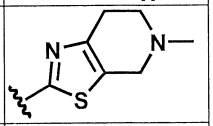
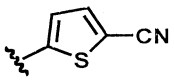
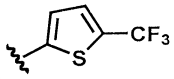
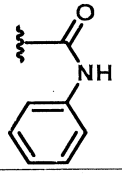
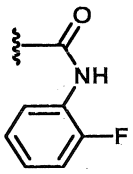
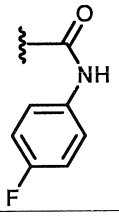
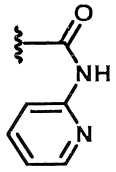
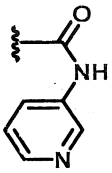
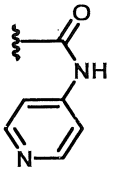
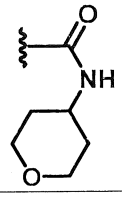
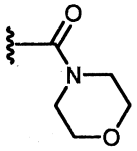
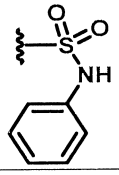
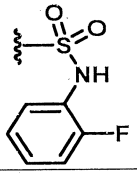
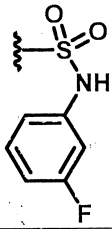
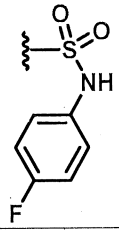
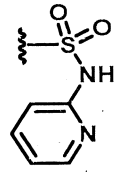
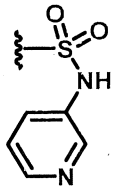
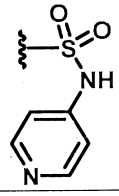
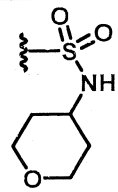
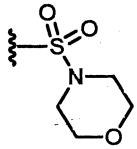
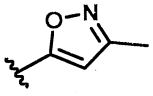
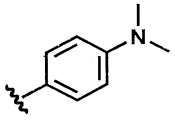
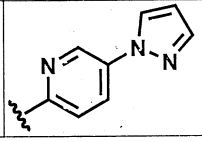
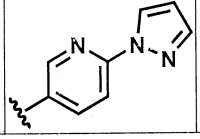
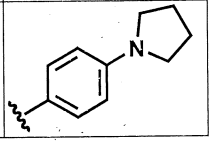
trong đó R_6 và R_4 là như được xác định trước đó, ngoại trừ R_6 có thể không có mặt, tương ứng với n=0 trong Công thức (I). Tốt hơn nếu R_6 không có mặt, halo, -CN, -OH, $-NH_2$, metoxy tùy ý được thế, hoặc metyl tùy ý được thế; tốt hơn nữa là R_6 không có mặt. Trong các hợp chất có các Công thức (**VIa-5**) đến (**VIa-8**) và (**VIb-5**) đến (**VIb-8**), R_4 có thể được gắn với nguyên tử trên vòng có sẵn bất kỳ và tốt hơn là được gắn với nguyên tử cacbon của vòng benzo. Theo các phương án cụ thể, R_4 trong mỗi Công thức (**VIa-1**)~ (**VIa-8**), (**VIb-1**)~ (**VIb-8**) được chọn từ các nhóm được nêu trong Bảng 1 và có thể tùy ý được thế thêm (Số thứ tự 1 đến Số thứ tự 184 trong Bảng 1).

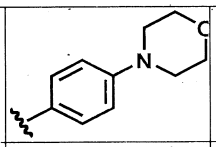
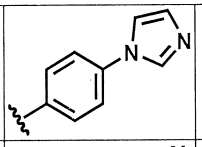
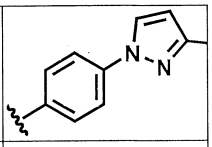
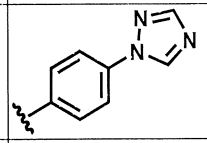
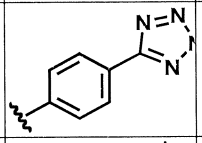
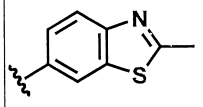
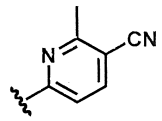
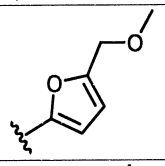
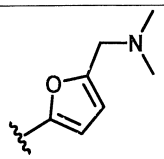
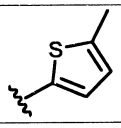
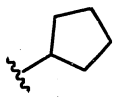
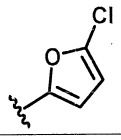
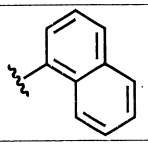
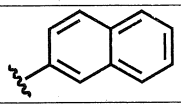
Bảng 1

Số thứ tự	R_4	Số thứ tự	R_4	Số thứ tự	R_4
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	

94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	

136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	

169		**170**		**171**	
172		**173**		**174**	
175		**176**		**177**	
178		**179**		**180**	
181		**182**		**183**	
184					

Cần phải hiểu rằng phần mô tả này của sáng chế ở đây nên được hiểu phù hợp với các quy luật và các nguyên tắc về liên kết hóa học. Trong một số trường hợp, có thể cần thiết phải loại bỏ nguyên tử hydro để chứa phần tử thế tại vị trí đã cho bất kỳ.

Dự định rằng định nghĩa về phần tử thế bất kỳ hoặc phần tử biến đổi (ví dụ:, R_1, R_2, v.v.) tại một vị trí cụ thể trong phân tử là độc lập với các định nghĩa của nó ở những nơi khác trong phân tử đó. Ví dụ, trong Công thức **(V-1)** khi n là 2, mỗi nhóm trong số các nhóm R_6 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Cũng sẽ cần phải hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế hiện tại có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng và có thể tồn tại dưới dạng raxemic, các chất đồng phân không đối quang và các dạng quang hoạt. Cũng cần phải hiểu rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng các chất hỗ biến khác nhau. Tất cả các chất hỗ biến đều được dự tính là thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các hoạt tính của RSV và để điều trị bệnh nhiễm RSV ở các đối tượng. Các phương pháp này bao gồm việc cấp một lượng hữu hiệu điều trị hợp chất có Công thức **(I)**.

Sáng chế còn mô tả cách sử dụng hợp chất có công thức **(I)** để bào chế thuốc nhằm ngăn ngừa hoặc điều trị RSV.

Vì vậy, theo một phương án, hợp chất của công thức **(I)**, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với hợp chất kháng viêm steroit, ví dụ budesonide hoặc fluticason. Theo phương án ưu tiên, các steroit được cấp với các liều thấp để giảm thiểu các tác dụng ức chế miễn dịch. Theo một phương án khác về hợp chất có công thức **(I)**, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với hợp chất chống viêm không steroit, ví dụ các đối kháng leukotriene như Singulair (Merck) hoặc Accolate (Astra Zeneca), các chất ức chế phosphodiesteraza 4 như roflumilast (Altana), các chất ức chế alpha TNF như Enbrel (Amgen), Remicade (Centocor), Humira (Abbott) hoặc CDP870 (Celltech) hoặc NSAIDS. Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức **(I)** kết hợp với interleukin 8 hoặc các chất ức chế interleukin 9. Như vậy, sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức **(I)**, hoặc muối dược dụng của nó, và hợp chất chống viêm để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự trong việc điều trị RSV.

Sáng chế còn mô tả việc kết hợp hợp chất có công thức **(I)**, hoặc muối dược dụng của nó, với hợp chất chống cúm và sử dụng thể kết hợp này trong điều trị đồng thời RSV và các bệnh nhiễm virut cúm. Như vậy, sáng chế còn đề cập đến sản phẩm có chứa hợp chất có công thức **(I)**, hoặc muối dược dụng của nó, và hợp chất chống cúm để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự trong điều trị các bệnh nhiễm RSV và cúm đồng phát. Các hợp chất theo sáng chế có thể được cấp dưới nhiều dạng liều khác nhau. Vì vậy, chúng có thể được cấp theo đường miệng, ví dụ như viên nén, viên ngậm dẹt, viên thuốc hình thoi, các hỗn dịch nước hoặc dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán. Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được cấp ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong ức, qua da hoặc bởi các kỹ thuật truyền dịch. Các hợp chất này cũng có thể được cấp dưới dạng các viên đạn.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được cấp trong mũi hoặc trong cuống phổi. Sáng chế cũng đề xuất máy xông hoặc máy phun mù chứa thuốc mà bao gồm (a) dẫn xuất benzodiazepin có công thức **(I)**, như đã xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của nó, và (b) chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm bao gồm dẫn xuất benzodiazepin như vậy, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Các hợp chất theo sáng chế thông thường được bào chế để cấp với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Ví dụ, các dạng rắn sử dụng theo đường miệng có thể chứa, cùng với hợp chất hoạt tính, các chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sacaroza, tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây; các chất làm trơn, ví dụ, silic dioxit, muối talc, axit stearic, magie hoặc canxi stearat, và/hoặc các polyetylen glycol; các chất liên kết; ví dụ, các loại tinh bột, gôm arabic, gelatin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza hoặc polyvinyl pyrolidon; các chất gây phân rã, ví dụ tinh bột, axit alginic, các alginat hoặc natri tinh bột glycolat; các hỗn hợp sủi bọt; các thuốc nhuộm; các chất làm ngọt; các chất gây ẩm, như lexithin, các polysorbat, các laurylsulphat; và, nói chung, các chất không hoạt động về mặt dược lý và không độc được sử dụng trong các dược phẩm. Các dược phẩm như vậy có thể được sản xuất theo phương thức đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, tạo hạt, tạo viên nén, bọc đường, hoặc bọc màng.

Các thể phân tán lỏng để cấp qua đường miệng có thể là các sirô, các nhũ dịch, các hỗn dịch. Các xi-rô có thể chứa các chất mang, ví dụ, sacaroza hoặc sacaroza với glyxerin và/hoặc manitol và/hoặc sorbitol.

Các hỗn dịch và các nhũ dịch có thể chứa chất mang, ví dụ gôm tự nhiên, aga, natri alginat, pectin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hoặc rượu polyvinyl. Các hỗn dịch hoặc các nhũ dịch có thể chứa, cùng với hợp chất hoạt tính, chất mang dược dụng, ví dụ, nước vô trùng, dầu oliu, etyl oleat, glycol, ví dụ propylen glycol, và nếu muốn, một số lượng thích hợp lidocain hydroclorua.

Các dung dịch để tiêm hoặc truyền có thể chứa chất mang, ví dụ, nước vô trùng hoặc tốt hơn là chúng có thể có dạng các dung dịch nước muối đẳng trương, trong nước, vô trùng.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất mới, như được xác định trên đây; hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể của người hoặc động vật. Sáng chế này cũng đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất mới như đã xác định ở trên và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Tốt hơn là, dược phẩm bao gồm muối dược dụng của hợp chất mới như được xác định trên đây. Muối dược dụng là

như đã xác định ở trên. Các hợp chất theo sáng chế thông thường được cấp theo cách đã được xác định ở trên và các hợp chất thông thường được bào chế để cấp theo cách đã được xác định ở trên.

Tốt hơn là, các dược phẩm bao gồm các chất đồng phân quang hoạt của các hợp chất mới theo sáng chế. Như vậy, ví dụ, các hợp chất mới được ưu tiên theo sáng chế chứa chỉ một tâm không đối xứng bao gồm chất đồng phân đối ảnh R ở dạng về cơ bản là tinh khiết, chất đồng phân đối ảnh S ở dạng về cơ bản là tinh khiết và các hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh mà chứa lượng dư chất đồng phân đối ảnh R hoặc lượng dư chất đồng phân đối ảnh S. Đặc biệt ưu tiên là dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế mà là chất đồng phân quang học về cơ bản là tinh khiết. Để tránh nghi ngờ, các hợp chất mới theo sáng chế có thể, nếu muốn, được sử dụng dưới dạng các solvat.

Một khía cạnh nữa của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây.

Các định nghĩa

Danh sách dưới đây là các định nghĩa về các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế. Các định nghĩa này áp dụng cho các thuật ngữ khi chúng được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, trừ khi có quy định giới hạn khác trong các trường hợp cụ thể, hoặc riêng lẻ hoặc là một phần của một nhóm lớn hơn.

Thuật ngữ "alkyl", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một, bão hòa. Các gốc alkyl ưu tiên bao gồm các gốc C_1-C_6 alkyl và C_1-C_8 alkyl. Ví dụ về các gốc C_1-C_6 alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl, n-hexyl; và ví dụ về các nhóm C_1-C_8 alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl, n-hexyl, heptyl, và octyl.

Thuật ngữ "alkenyl" khi được sử dụng ở đây, chỉ các gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Các nhóm alkenyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_2-C_6 alkenyl và C_2-C_8 alkenyl. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" khi được sử dụng ở đây, chỉ các gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Các gốc alkynyl được ưu tiên bao gồm các gốc C_2-C_6 alkynyl và C_2-C_8 alkyl. Các gốc alkynyl đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, etynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, heptynyl, octynyl và các gốc tương tự.

Cần phải hiểu rằng gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl bất kỳ được mô tả ở đây còn có thể là nhóm béo, nhóm vòng béo hoặc nhóm dị vòng. "Nhóm béo" là gốc không thơm mà có thể chứa theo cách kết hợp bất kỳ các nguyên tử cacbon, các nguyên tử hydro, các nguyên tử halogen, oxy, nitơ hoặc các nguyên tử khác, và tùy ý chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa, ví dụ, các liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Nhóm béo có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng và tốt hơn là chứa từ khoảng 1 đến khoảng 24 nguyên tử cacbon, thông thường hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Ngoài các nhóm hydrocacbon béo, các nhóm béo bao gồm, ví dụ, các polyalkoxyalkyl, như, ví dụ các polyalkylen glycol, các polyamin, và các polyimin. Các nhóm béo như vậy có thể còn được thế thêm.

Thuật ngữ "vòng béo," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một được dẫn xuất từ hợp chất vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng bão hòa bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2.2.1] heptyl, và bixyclo [2.2.2] octyl. Các nhóm vòng béo như vậy có thể được thế thêm.

Thuật ngữ "alkynylen" dùng để chỉ nhóm alkynyl mà đã loại bỏ một nguyên tử hydro bổ sung để tạo thành nhóm hai gốc. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, etynylen, propynylen, butynylen, 1-metyl-2-butyn-1-ylen, heptynylen, octynylen, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "vòng cacbon" dùng để chỉ hệ vòng bão hòa (ví dụ, "xycloalkyl"), bão hòa một phần (ví dụ, "xycloalkenyl" hoặc "xycloalkynyl") hoặc không bão hòa hoàn toàn (ví dụ, "aryl") chứa không nguyên tử khác loại trên vòng. "Các nguyên tử trên vòng" hoặc "các cạnh trên vòng" là các nguyên tử liên kết với nhau để tạo thành vòng hoặc các vòng. Trong trường hợp nhóm vòng cacbon là gốc hóa trị hai liên kết với hai phần tử khác trong cấu trúc hóa học được mô tả, thì nhóm vòng cacbon này có thể được gắn với

hai phần tử khác thông qua hai nguyên tử trên vòng có thể thế bất kỳ. Vòng cacbon C_4-C_6 có từ 4-6 nguyên tử trên vòng.

Thuật ngữ "xycloalkyl", khi được sử dụng ở đây, chỉ hợp chất vòng cacbon bão hòa một vòng hoặc đa vòng, và các nguyên tử cacbon này tùy ý có thể được thế ở vị trí oxo. Xycloalkenyl đa vòng có thể bao gồm vòng các vòng ngưng tụ. Các nhóm xycloalkyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_3-C_8 xycloalkyl và C_3-C_{12} xycloalkyl. Ví dụ về C_3-C_8-xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentyl và xyclooctyl; và ví dụ về C_3-C_{12}-xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2.2.1] heptyl, và bixyclo [2.2.2] octyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyl", khi được sử dụng ở đây, chỉ hợp chất vòng cacbon một vòng hoặc đa vòng có ít nhất liên kết đôi cacbon-cacbon và các nguyên tử cacbon này tùy ý có thể được thế ở vị trí oxo. Xycloalkenyl đa vòng có thể bao gồm vòng các vòng ngưng tụ, các vòng được gắn bằng liên kết cộng hóa trị hoặc các dạng kết hợp của các vòng này. Các nhóm xycloalkenyl được ưu tiên bao gồm các nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl và C_3-C_{12} xycloalkenyl. Ví dụ về C_3-C_8-xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và các nhóm tương tự; và ví dụ về C_3-C_{12}-xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" và "dị vòng" có thể được sử dụng thay thế cho nhau và dùng để chỉ vòng 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 hoặc 9-12 cạnh không thơm hoặc hệ nhóm hai vòng hoặc ba vòng ngưng tụ hoặc cầu nối hoặc xoắn, trong đó: (i) mỗi vòng chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (ii) mỗi vòng 5 cạnh có từ 0 đến 1 liên kết đôi và mỗi vòng 6, 7, 8, hoặc 9-12 cạnh có từ 0 đến 2 liên kết đôi, (iii) các nguyên tử khác loại là nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa, (iv) nguyên tử khác loại là nitơ có thể tùy ý được tạo cấu trúc bậc bốn, (v) vòng bất kỳ trong số các vòng nêu trên có thể được ngưng tụ thành vòng benzen, và (vi) các nguyên tử trên vòng còn lại là các nguyên tử cacbon mà có thể tùy ý được thế gốc oxo. Các nhóm heteroxycloalkyl đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, [1,3]dioxolan, pyrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,

oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, quinoxalinyl, pyridazinonyl, 2-azabixyclo[2.2.1]heptyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, 5-azaspiro[2.5]octyl, 1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonanyl, và tetrahydrofuryl. Các nhóm dị vòng như vậy còn có thể được thế để thu được nhóm dị vòng được thế. Các nhóm heteroaryl hoặc dị vòng có thể được gắn vào C hoặc N (nếu có thể).

Thuật ngữ "aryl," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ vòng cacbon một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một vòng thơm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, indenyl và các vòng tương tự. Aryl đa vòng là hệ đa vòng mà bao gồm ít nhất một vòng thơm. Các aryl đa vòng có thể bao gồm các vòng ngưng tụ, các vòng được gắn bằng liên kết cộng hóa trị hoặc các dạng kết hợp của các vòng này.

Thuật ngữ "heteroaryl," khi được sử dụng ở đây, chỉ gốc thơm một hoặc đa vòng có một hoặc nhiều nguyên tử trên vòng được chọn từ S, O và N; và các nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon, trong đó N hoặc S bất kỳ được chứa trong vòng này có thể được tùy chọn được oxi hóa. Các nhóm heteroaryl được ưu tiên là dạng một vòng hoặc hai vòng. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, và các nhóm tương tự. Heteroaryl đa vòng có thể bao gồm các vòng ngưng tụ, các vòng được gắn bằng liên kết cộng hóa trị hoặc các dạng kết hợp của các vòng này.

Theo sáng chế, các nhóm thơm có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “arylalkyl,” khi được sử dụng ở đây, chỉ nhóm chức trong đó mạch alkylen được gắn vào nhóm aryl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl, phenetyl và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “arylalkyl được thế” nghĩa là nhóm chức arylalkyl trong đó nhóm alkyl được thế. Tương tự, thuật ngữ "heteroarylalkyl" có nghĩa là nhóm chức trong đó mạch alkylen được gắn vào nhóm heteroaryl. Ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, pyridinylmetyl, pyrimidinyletyl và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "heteroarylalkyl được thế" có nghĩa là nhóm chức heteroarylalkyl trong đó nhóm heteroaryl được thế.

Thuật ngữ "alkoxy" được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác có nghĩa là, trừ khi được chỉ ra khác, nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon xác định, được nối với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy, ví dụ như, metoxy, etoxy, 1-propoxy, 2-propoxy (isopropoxy) và các chất đồng đẳng và đồng phân cao hơn. Alkoxy được ưu tiên là (C_1-C_3) alkoxy.

Thuật ngữ "halo" hoặc halogen" một mình hoặc là một phần của phần tử thế khác, khi được sử dụng ở đây, chỉ nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ "hydro" bao gồm hydro và đoteri. Ngoài ra, việc đưa ra một nguyên tử gồm các chất đồng vị của nguyên tử đó miễn là các hợp chất tạo thành là dược dụng.

Thuật ngữ "được thế" khi được sử dụng ở đây, chỉ sự thay thế độc lập của một, hai, ba nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn trên đó với các phần tử thế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đoteri, triti, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hydroxy được bảo vệ, -NO_2, -CN, -NH_2, -N_3, amino được bảo vệ, alkoxy, thioalkoxy, oxo, thioxo, -C_1-C_{12}-alkyl, -C_2-C_{12}-alkenyl, -C_2-C_{12}-alkynyl, -C_3-C_{12}-xycloalkyl -halo-C_1-C_{12}-alkyl, -halo-C_2-C_{12}-alkenyl, -halo-C_2-C_{12}-alkynyl, -halo-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -NH-C_1-C_{12}-alkyl, -NH-C_2-C_{12}-alkenyl, -NH-C_2-C_{12}-alkynyl, -NH-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH -heteroxycloalkyl, -dialkylamino, -diarylamino, -diheteroarylamino, -O-C_1-C_{12}-alkyl, -O-C_2-C_{12}-alkenyl, -O-C_2-C_{12}-alkynyl, -O-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heteroxycloalkyl, -C(O)-C_1-C_{12}-alkyl, -C(O)-C_2-C_{12}-alkenyl, -C(O)-C_2-C_{12}-alkynyl, -C(O)-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-heteroaryl, -C(O)-heteroxycloalkyl, -$CONH_2$, -CONH-C_1-C_{12}-alkyl, -CONH-C_2-C_{12}-alkenyl, -CONH-C_2-C_{12}-alkynyl, -CONH-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -CONH-aryl, -CONH-heteroaryl, -CONH-heteroxycloalkyl, -OCO_2-C_1-C_{12}-alkyl, -OCO_2-C_2-C_{12}-alkenyl, -OCO_2-C_2-C_{12}-alkynyl, -OCO_2-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -OCO_2-aryl, -OCO_2-heteroaryl, -OCO_2-heteroxycloalkyl, -$OCONH_2$, -OCONH-C_1-C_{12}-alkyl, -OCONH-C_2-C_{12}-alkenyl, -OCONH-C_2-C_{12}-alkynyl, -OCONH-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -OCONH-aryl, -OCONH-heteroaryl, -OCONH-heteroxycloalkyl, -NHC(O)-C_1-C_{12}-alkyl, -NHC(O)-C_2-C_{12}-alkenyl, -NHC(O)-C_2-C_{12}-alkynyl, -NHC(O)-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -NHC(O)-aryl, -NHC(O)-heteroaryl, -NHC(O)-heteroxycloalkyl, -$NHCO_2$-C_1-C_{12}-alkyl, -$NHCO_2$-C_2-C_{12}-alkenyl, -$NHCO_2$-C_2-C_{12}-alkynyl, -$NHCO_2$-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -$NHCO_2$-aryl, -$NHCO_2$-heteroaryl, -$NHCO_2$-heteroxycloalkyl, -$NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH-C_1-C_{12}-alkyl, -NHC(O)NH-C_2-C_{12}-alkenyl, -NHC(O)NH-C_2-C_{12}-alkynyl, -NHC(O)NH-C_3-

C_{12}-xycloalkyl, -NHC(O)NH-aryl, -NHC(O)NH-heteroaryl, -NHC(O)NH-heteroxycloalkyl, $NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH- C_1-C_{12}-alkyl, -NHC(S)NH-C_2-C_{12}-alkenyl, -NHC(S)NH-C_2-C_{12}-alkynyl, -NHC(S)NH-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -NHC(S)NH-aryl, -NHC(S)NH-heteroaryl, -NHC(S)NH-heteroxycloalkyl, $-NHC(NH)NH_2$, -NHC(NH)NH-C_1-C_{12}-alkyl, -NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-alkenyl, -NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-alkynyl, -NHC(NH)NH-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -NHC(NH)NH-aryl, -NHC(NH)NH-heteroaryl, -NHC(NH)NH-heteroxycloalkyl, -NHC(NH)-C_1-C_{12}-alkyl, -NHC(NH)-C_2-C_{12}-alkenyl, -NHC(NH)-C_2-C_{12}-alkynyl, -NHC(NH)-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -NHC(NH)-aryl, -NHC(NH)-heteroaryl, -NHC(NH)-heteroxycloalkyl, -C(NH)NH-C_1-C_{12}-alkyl, -C(NH)NH-C_2-C_{12}-alkenyl, -C(NH)NH-C_2-C_{12}-alkynyl, -C(NH)NH-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -C(NH)NH-aryl, -C(NH)NH-heteroaryl, -C(NH)NH-heteroxycloalkyl, -S(O)-C_1-C_{12}-alkyl, -S(O)-C_2-C_{12}-alkenyl, -S(O)-C_2-C_{12}-alkynyl, -S(O)-C_3-C_{12}-xycloalkyl, - S(O)-aryl, -S(O)-heteroaryl, - S(O)-heteroxycloalkyl $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$- C_1-C_{12}-alkyl, $-SO_2NH$- C_2-C_{12}-alkenyl, $-SO_2NH$- C_2-C_{12}-alkynyl, $-SO_2NH$- C_3-C_{12}-xycloalkyl, $-SO_2NH$- aryl, $-SO_2NH$-heteroaryl, $-SO_2NH$- heteroxycloalkyl, $-NHSO_2$-C_1-C_{12}-alkyl, $-NHSO_2$-C_2-C_{12}-alkenyl, $-NHSO_2$-C_2-C_{12}-alkynyl, $-NHSO_2$-C_3-C_{12}-xycloalkyl, $-NHSO_2$-aryl, $-NHSO_2$-heteroaryl, $-NHSO_2$-heteroxycloalkyl, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, -aryl, -arylalkyl, -heteroaryl, -heteroarylalkyl, -heteroxycloalkyl, -C_3-C_{12}-xycloalkyl, polyalkoxyalkyl, polyalkoxy, -metoxymetoxy, -metoxyetoxy, -SH, -S-C_1-C_{12}-alkyl, -S-C_2-C_{12}-alkenyl, -S-C_2-C_{12}-alkynyl, -S-C_3-C_{12}-xycloalkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-heteroxycloalkyl, metylthiometyl, hoặc –L'–R', trong đó L' là C_1-C_6alkylen, C_2-C_6alkenylen hoặc C_2-C_6alkynylen, và R' là aryl, heteroaryl, dị vòng, C_3-C_{12}xycloalkyl hoặc C_3-C_{12}xycloalkenyl. Cần phải hiểu rằng các nhóm aryl, heteroaryl, alkyl, và các nhóm tương tự còn có thể được thế thêm. Trong một số trường hợp, mỗi nhóm thế trong gốc được thế cũng tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm, mỗi nhóm độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, hoặc $-NH_2$.

Thuật ngữ "tùy ý được thế", khi được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm tham chiếu có thể được thế hoặc không được thế. Theo một phương án, nhóm tham chiếu tùy ý được thế bằng không phần tử thế, tức là, nhóm tham chiếu không được thế. Theo phương án khác, nhóm tham chiếu tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bổ sung một cách riêng rẽ và độc lập được lựa chọn từ các nhóm được mô tả ở đây.

Theo sáng chế, nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl, aryl được thế, các heteroaryl và heteroaryl được thế được mô tả ở đây, có thể là nhóm thơm bất kỳ. Các nhóm thơm có thể được thế hoặc không được thế.

Cần phải hiểu rằng gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, dị vòng và xycloalkenyl bất kỳ được mô tả ở đây còn có thể là nhóm béo hoặc nhóm vòng béo.

"Nhóm béo" là gốc không thơm bao gồm dạng kết hợp bất kỳ các nguyên tử cacbon, các nguyên tử hydro, các nguyên tử halogen, oxy, nitơ hoặc các nguyên tử khác, và tùy ý chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa, ví dụ, các liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Các ví dụ về các nhóm béo là các nhóm chức, như alkyl, alkenyl, alkynyl, O, OH, NH, NH_2, C(O), $S(O)_2$, C(O)O, C(O)NH, OC(O)O, OC(O)NH, $OC(O)NH_2$, $S(O)_2NH$, $S(O)_2NH_2$, $NHC(O)NH_2$, NHC(O)C(O)NH, $NHS(O)_2NH$, $NHS(O)_2NH_2$, $C(O)NHS(O)_2$, $C(O)NHS(O)_2NH$ hoặc $C(O)NHS(O)_2NH_2$, và các nhóm tương tự, các nhóm bao gồm một hoặc nhiều nhóm chức, các hydrocacbon không thơm (tùy ý được thế), và các nhóm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của hydrocacbon không thơm (tùy ý được thế) được thay thế bằng nhóm chức. Nguyên tử cacbon của nhóm béo tùy ý có thể được thế ở vị trí oxo. Nhóm béo có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng hoặc kết hợp của chúng và tốt hơn là chứa từ khoảng 1 đến khoảng 24 nguyên tử cacbon, thông thường hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 12 nguyên tử cacbon. Ngoài các nhóm hydrocacbon béo, khi được sử dụng ở đây, các nhóm béo đặc biệt bao gồm, ví dụ, các alkoxyalkyl, các polyalkoxyalkyl, như các polyalkylen glycol, các polyamin, và các polyimin, ví dụ. Các nhóm béo có thể tùy ý được thế.

Thuật ngữ "vòng béo," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một được dẫn xuất từ hợp chất vòng cacbon một vòng hoặc đa vòng bão hòa bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2.2.1] heptyl, và bixyclo [2.2.2] octyl. Các nhóm vòng béo như vậy có thể được thế thêm.

Cần hiểu rằng alkyl, alkenyl, alkynyl, vòng béo, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, gốc béo hoặc các nhóm tương tự, được mô tả ở đây cũng có thể là nhóm có hóa trị hai hoặc đa hóa trị khi được sử dụng làm liên kết để nối hai nhóm hoặc nhiều hoặc phần tử thế, mà có thể là ở (các) nguyên tử giống nhau hoặc khác nhau. Một

chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định hóa trị của nhóm như vậy bất kỳ từ ngữ cảnh trong đó có mặt.

Thuật ngữ "nhóm hoạt hóa hydroxy", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa học linh động đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này nhằm hoạt hóa nhóm hydroxy để nó sẽ tách ra trong quá trình tổng hợp như trong các phản ứng thế hoặc phản ứng tách loại. Ví dụ về nhóm hoạt hóa hydroxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mesylat, tosylat, triflat, *p*-nitrobenzoat, phosphonat và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "hydroxy được hoạt hóa", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hydroxy được hoạt hóa bởi nhóm hoạt hóa hydroxy, là như được xác định trước đó, ví dụ bao gồm các nhóm mesylat, tosylat, triflat, p-nitrobenzoat, phosphonat.

Thuật ngữ "hydroxy được bảo vệ," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hydroxy được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ hydroxy, như được xác định trước đó, ví dụ bao gồm các nhóm benzoyl, axetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và metoxymetyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ hydroxy," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa học linh động đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bảo vệ nhóm hydroxy chống lại các phản ứng không mong muốn trong suốt quá trình tổng hợp. Sau (các) quy trình tổng hợp đã nêu, các nhóm bảo vệ hydroxy được mô tả ở đây có thể được loại bỏ một cách chọn lọc. Các nhóm bảo vệ hydroxy đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được mô tả chung trong tài liệu của T.H. Greene and P.G., S. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ về các nhóm bảo vệ hydroxy bao gồm benzyloxycacbonyl, 4-nitrobenzyloxycacbonyl, 4-bromobenzyloxycacbonyl, 4-metoxybenzyloxycacbonyl, metoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, diphenylmetoxycacbonyl, 2,2,2-tricloroetoxycacbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycacbonyl, 2-furfuryloxycacbonyl, alyloxycacbonyl, axetyl, formyl, cloroaxetyl, trifloroaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, benzoyl, metyl, t-butyl, 2,2,2-tricloroetyl, 2-trimetylsilyl etyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl- 3 -butenyl, alyl, benzyl, para-metoxybenzyldiphenylmetyl, triphenylmetyl (trityl), tetrahydrofuryl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2,2,2-tricloroetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ

hydroxyl được ưu tiên theo sáng chế là axetyl (Ac hoặc -C(O)CH_3), benzoyl (Bz hoặc -C(O)C_6H_5), và trimetylsilyl (TMS hoặc -Si(CH_3)$_3$), và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "nhóm tiền dược chất hydroxy," khi được sử dụng ở đây, chỉ tiền nhóm mà đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để thay đổi các tính chất lý hóa, và từ đó các tính chất sinh học của thuốc gốc theo cách tạm thời bằng cách che hoặc phủ nhóm hydroxy. Sau (các) quy trình tổng hợp này, nhóm tiền dược chất hydroxy như mô tả ở đây phải có khả năng chuyển hóa ngược lại thành nhóm hydroxy *in vivo*. Các nhóm tiền dược chất hydroxy như được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này nói chung được mô tả trong tài liệu: Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 53), Marcel Dekker, Inc., New York (1992).

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ amin," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa học linh động đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bảo vệ nhóm amin chống lại các phản ứng không mong muốn trong suốt quá trình tổng hợp. Sau (các) quá trình tổng hợp nêu trên, nhóm bảo vệ amin như được mô tả ở đây có thể được loại bỏ một cách chọn lọc. Các nhóm bảo vệ amin đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được mô tả chung trong tài liệu của T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, New York (1999). Các ví dụ về các nhóm bảo vệ amin bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxycacbonyl, t-butoxycacbonyl, 9-florenyl-metoxycacbonyl, benzyloxycacbonyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "amino được bảo vệ," khi được sử dụng ở đây, chỉ nhóm amino được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amin như đã xác định ở trên.

Thuật ngữ "nhóm dời chuyển" nghĩa là nhóm chức hoặc nguyên tử mà có thể được thay thế bằng một nhóm chức hoặc nguyên tử khác trong phản ứng thế, như phản ứng thế ái nhân. Ví dụ, các nhóm dời chuyển đại diện bao gồm các nhóm clo, brom và iodo; các nhóm sulfonic este, như mesylat, tosylat, brosylat, nosylat và các nhóm tương tự; và các nhóm axyloxy, như axetoxy, trifloaxetoxy và các nhóm tương tự.

Các hợp chất được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó thu được nhiều các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, theo các thuật ngữ của hóa học lập thể tuyệt đối, là (R)- hoặc (S)- , hoặc là (D)- hoặc (L)- đối với các axit amin. Có

nghĩa là sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân có thể, cũng như các dạng raxemic và các dạng tinh khiết quang học của chúng. Các đồng phân quang học có thể được điều chế từ các tiền chất hoạt động quang học tương ứng của chúng bởi các quy trình được mô tả nêu trên, hoặc bằng cách tách các hỗn hợp raxemic. Quá trình phân giải có thể được tiến hành khi có mặt chất phân giải, bằng phương pháp sắc ký hoặc bằng phương pháp kết tinh lại hoặc bằng cách kết hợp các kỹ thuật này, mà đã được biết bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phần mô tả chi tiết hơn liên quan đến các quá trình phân giải có thể tìm thấy trong tài liệu của Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Khi các hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm hình học bất đối khác, và trừ khi có quy định khác, các hợp chất được dự tính là bao gồm cả chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự như vậy, tất cả các dạng đồng phân hỗ biến cũng được dự tính là được bao gồm trong các hợp chất. Cấu hình của liên kết đôi cacbon-cacbon bất kỳ xuất hiện ở đây được chọn chỉ nhằm mục đích thuận tiện và không nhằm để chỉ một cấu hình cụ thể trừ khi được quy định ở đây; do đó liên kết đôi cacbon-cacbon được mô tả tùy ý ở đây là *trans* có thể là *cis, trans*, hoặc hỗn hợp chứa hai đồng phân này theo tỷ lệ bất kỳ.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới các dạng cấu hình riêng ổn định khác nhau mà có thể tách được. Sự không đối xứng xoắn do sự quay bị hạn chế xung quanh liên kết đơn, ví dụ bởi vì sự cản trở không gian của mạch vòng, có thể cho phép tách các conforme khác nhau. Sáng chế bao gồm mỗi đồng phân cấu hình riêng của các hợp chất này và hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ "đối tượng" khi được sử dụng ở đây dùng để chỉ động vật có vú. Do đó đối tượng dùng để chỉ, ví dụ, chó, mèo, ngựa, bò, lợn, chuột lang, và các loài động vật tương tự. Tốt hơn nếu đối tượng này là người. Khi đối tượng là người, thì đối tượng này ở đây có thể được gọi là bệnh nhân.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ các muối của các hợp chất được tạo ra bởi các quy trình theo sáng chế mà, trong phạm vi phán đoán hợp lý về y học, là thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc quá mức, đáp ứng kích ứng, dị ứng và loại đáp ứng tương tự, và tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp. Các muối dược dụng được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Berge, *et al.* mô tả các muối dược dụng chi tiết trong tài liệu J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Các muối này có thể được điều chế *tại chỗ* trong suốt quá trình phân tách và tinh chế cuối các hợp chất theo sáng chế, hoặc được phân tách bằng cách cho nhóm chức bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ thích hợp. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối cộng axit không độc ví dụ, các muối của nhóm amin được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric và axit percloric hoặc với các axit hữu cơ như axit axetic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit suxinic hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này như phương pháp trao đổi ion. Các muối dược dụng khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glyxerophosphat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroiodua, 2-hydroxy-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, stearat, sucxinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, *p*-toluensulfonat, undecanoat, valerat, và các muối tương tự. Các muối của kim loại kiềm và kiềm thổ đại diện bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magie, và các kim loại tương tự. Các muối dược dụng khác bao gồm, khi thích hợp, amoni không độc, amoni bậc bốn, và các cation amin được tạo ra bằng cách sử dụng các ion đối như halogenua, hydroxit, carboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, sulfonat và aryl sulfonat.

Các muối dược dụng còn có thể được điều chế bằng cách khử proton của hợp chất gốc với bazơ thích hợp, do đó tạo thành bazơ liên hợp anion của hợp chất gốc. Trong các muối như vậy, ion đối là cation. Các cation thích hợp bao gồm amoni và các cation kim loại, như các cation kim loại kiềm, bao gồm Li^+, Na^+, K^+ và Cs^+, và các cation kim loại kiềm thổ, như Mg^{2+} và Ca^{2+}.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "este dược dụng" dùng để chỉ các este của các hợp chất được tạo ra bởi các quá trình theo sáng chế mà thủy phân *in vivo* và bao gồm các este mà dễ dàng phân hủy trong cơ thể người để thu được hợp chất gốc hoặc muối của nó. Các nhóm este thích hợp bao gồm, ví dụ, các este có nguồn gốc từ các axit

carboxylic béo dược dụng, cụ thể là các axit alkanoic, alkenoic, xycloalkanoic và alkanedioic, trong đó mỗi gốc alkyl hoặc alkenyl thuận lợi là không có nhiều hơn 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các este cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các format, axetat, propionat, butyrat, acrylat và etylsuxinat.

Thuật ngữ "các tiền dược chất dược dụng" khi được sử dụng ở đây dùng để chỉ các tiền dược chất của các hợp chất được tạo ra bởi các quy trình theo sáng chế mà, trong phạm vi phán đoán hợp lý của y học, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc, đáp ứng kích ứng, dị ứng quá mức và các đáp ứng tương tự, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp, và hiệu quả cho mục đích sử dụng, cũng như các dạng ion lưỡng tính, nếu có thể, của các hợp chất theo sáng chế. "Tiền dược chất", khi được sử dụng ở đây có nghĩa là hợp chất, mà có thể chuyển hóa được *in vivo* bằng các phương pháp chuyển hóa (ví dụ bằng cách thủy phân) để thu được hợp chất bất kỳ được mô tả bằng công thức theo sáng chế. Các dạng khác nhau của các tiền dược chất được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, như được thảo luận trong trong tài liệu: Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs,* Elsevier (1985); Widder, *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, Vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, *et al.*, (ed.). "Design and Application of Prodrugs, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Deliver Reviews, 8*:1-38(1992); Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences, 77*:285 et seq. (1988); Higuchi và Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, *American Chemical Society* (1975); và Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Các dạng bổ sung của các tiền dược chất cũng được bao gồm trong phạm vi sáng chế. Ví dụ, các nhóm carboxyl tự do có thể được dẫn xuất như các amit hoặc các este alkyl. Các nhóm hydroxy tự do có thể được dẫn xuất bằng cách sử dụng các nhóm bao gồm nhưng không giới hạn ở các hemisucxinat, các etyl sucxinat, các este phosphat, các dimetylaminoaxetat, và các phosphoryloxymetyloxycacbonyl, như được nêu trong tài liệu: Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Các tiền dược chất cacbamat của các nhóm hydroxy và amino cũng được bao gồm trong phạm vi sáng chế, như là các tiền dược chất cacbonat, các este sulfonat và các este sulfat của các nhóm hydroxy. Dẫn xuất

của các nhóm hydroxy như (axyloxy)metyl và (axyloxy) ete etyl trong đó nhóm axyl có thể là este alkyl, tùy ý được thế bằng các nhóm bao gồm nhưng không giới hạn ở ete, amin và các nhóm chức axit cacboxylic, hoặc trong trường hợp nhóm axyl là amin este axit như mô tả ở trên, cũng được bao gồm trong phạm vi sáng chế. Các tiền dược chất loại này được mô tả trong tài liệu: J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Các amin tự do cũng có thể được dẫn xuất là các amit, các sulfonamit hoặc các phosphonamit. Tất cả các gốc tiền dược chất này có thể kết hợp vào các nhóm bao gồm nhưng không giới hạn các nhóm chức ete, amin và axit cacboxylic. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp hai hoặc nhiều nhóm mà được loại bỏ khi chuyển hóa *in vivo* để tạo ra hợp chất gốc hoạt tính. Ví dụ, hợp chất có công thức I trong đó R_1 là gốc axit amin cũng có thể được este hóa, ví dụ ở nhóm hydroxyl của gốc đường, để tạo ra hợp chất có hai nhóm mà có thể được loại bỏ *in vivo* để tạo ra hợp chất hoạt tính.

Thuật ngữ "điều trị", khi được sử dụng ở đây, có nghĩa là làm giảm, giảm nhẹ, giảm, loại bỏ, điều hòa hoặc cải thiện, tức là làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh. Việc điều trị có thể còn bao gồm khả năng ức chế, tức là ngăn ngừa sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh hiện tại, và làm giảm hoặc cải thiện, tức là làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh hiện tại, ví dụ khi trạng thái hoặc tình trạng bệnh có thể là đã xuất hiện.

Thuật ngữ "ngăn ngừa", khi được sử dụng ở đây có nghĩa là, làm ngừng hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn bệnh hoặc tình trạng bệnh, không còn xảy ra ở bệnh nhân hoặc đối tượng nữa, đặc biệt là khi bệnh nhân hoặc đối tượng có khuynh hướng mắc phải hoặc có nguy cơ tiếp xúc với bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của các hợp chất, có thể tồn tại hoặc ở dạng hydrat hóa hoặc dạng không hydrat hóa (khan) hoặc là các solvat với các phân tử dung môi khác. Các ví dụ không làm hạn chế phạm vi của sáng chế về các hydrat bao gồm các monohydrat, các dihydrat, v.v. Các ví dụ không làm hạn chế phạm vi của sáng chế về các solvat bao gồm các etanol solvat, các axeton solvat, v.v.

“Solvat" có nghĩa là các dạng bổ sung của dung môi mà chứa hoặc các lượng tính theo hệ số tỷ lượng hoặc không tính theo hệ số tỷ lượng của dung môi. Một số hợp chất có xu hướng bẫy một tỷ lệ mol cố định của các phân tử dung môi ở trạng thái tinh thể rắn, do

đó tạo thành solvat. Nếu dung môi là nước, thì solvat được tạo thành là hydrat, nếu dung môi là rượu, thì solvat được tạo thành là muối tinh thể của rượu. Các hydrat được tạo thành bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phân tử nước với một trong số những chất mà trong đó nước vẫn duy trì trạng thái phân tử của nó dưới dạng H_2O, sự kết hợp như vậy có khả năng tạo thành một hoặc nhiều hydrat.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất tương tự" dùng để chỉ một hợp chất hóa học tương tự về mặt cấu trúc với một hợp chất khác nhưng khác nhau một chút về thành phần cấu tạo (như trong sự thay thế của nguyên tử này bằng nguyên tử của một nguyên tố khác hoặc khi có mặt một nhóm chức cụ thể, hoặc sự thay thế của nhóm chức này bằng một nhóm chức khác). Do đó, chất tương tự là hợp chất mà tương tự với hoặc có thể so sánh về mặt chức năng và trạng thái bên ngoài so với hợp chất tham khảo.

Thuật ngữ "dung môi phân cực không proton", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dung môi mà tương đối trơ về hoạt tính proton, tức là, không hoạt động với vai trò là một chất cho proton. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hydrocacbon, như hexan và toluen, ví dụ, các hydrocacbon được halogen hóa, như, ví dụ, metylen clorua, etylen clorua, cloroform, và các chất tương tự, các hợp chất dị vòng, như, ví dụ, tetrahydrofuran và N-metylpyrolidinon, và các ete như dietyl ete, bis-metoxymetyl ete. Các dung môi này được biết rõ đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các dung môi riêng lẻ hoặc các hỗn hợp của chúng có thể được điều chế để đạt được các hợp chất và các điều kiện phản ứng riêng biệt, tùy thuộc vào các yếu tố như, ví dụ, độ hòa tan của các thuốc thử, độ phản ứng của các thuốc thử và các khoảng nhiệt độ ưu tiên. Các thảo luận khác về dung môi phân cực không proton có thể được tìm thấy trong các sách giáo khoa hóa học hữu cơ hoặc trong các tài liệu chuyên khảo chuyên ngành, ví dụ: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, xuất bản lần thứ 4, được biên tập bởi John A. Riddick *et al.*, Vol. II, trong tài liệu *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Các thuật ngữ "dung môi hữu cơ nguyên sinh" hoặc "dung môi proton" khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dung môi có xu hướng tạo ra các proton, như rượu, ví dụ, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, và các dung môi tương tự. Các dung môi này được biết rõ đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các dung môi riêng lẻ hoặc các hỗn hợp của chúng có thể được điều chế để đạt được các hợp

chất và các điều kiện phản ứng riêng biệt, tùy thuộc vào các yếu tố như, ví dụ, độ hòa tan của các thuốc thử, độ phản ứng của các thuốc thử và các khoảng nhiệt độ ưu tiên. Các thảo luận khác về dung môi nguyên sinh có thể được tìm thấy trong các sách giáo khoa hóa học hữu cơ hoặc trong các tài liệu chuyên khảo chuyên ngành, ví dụ: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, xuất bản lần thứ 4, được biên tập bởi John A. Riddick *et al.*, Vol. II, trong tài liệu *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Sự kết hợp các nhóm thế và các biến thể được minh họa trong sáng chế này chỉ là những quá trình dẫn đến sự tạo thành các hợp chất ổn định. Thuật ngữ "ổn định", khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các hợp chất có độ ổn định đủ để cho phép tạo ra và duy trì tính toàn vẹn của hợp chất trong một khoảng thời gian đủ để hữu ích cho các mục đích được mô tả chi tiết ở đây (ví dụ, sử dụng nhằm mục đích điều trị hoặc phòng ngừa cho đối tượng).

Các hợp chất tổng hợp có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng và được tinh chế thêm bằng phương pháp như sắc ký cột, sắc ký lỏng cao áp, hoặc tái kết tinh. Ngoài ra, có thể thực hiện nhiều bước tổng hợp khác nhau theo trình tự hoặc thứ tự luân phiên để thu được các hợp chất mong muốn. Ngoài ra, các dung môi, nhiệt độ, thời gian phản ứng, v.v., nêu tại đây là chỉ nhằm các mục đích minh họa và các thay đổi về các điều kiện phản ứng có thể tạo ra các sản phẩm vòng lớn cầu nối mong muốn theo sáng chế. Các phương pháp biến đổi hóa học tổng hợp và các hệ phương pháp nhóm bảo vệ (bảo vệ và khử bảo vệ) hữu dụng trong tổng hợp các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong tài liệu: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene và P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 2. Ed., John Wiley và Sons (1991); L. Fieser và M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và L. Paquette, ed., *Enxyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi bằng cách bổ sung nhiều chức năng khác nhau thông qua biện pháp tổng hợp được mô tả ở đây để tăng cường các đặc tính sinh học chọn lọc. Các dạng biến đổi như vậy bao gồm các dạng khả năng thẩm thấu sinh học vào một hệ sinh học cụ thể (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương),

làm tăng tính khả dụng khi dùng qua đường miệng, làm tăng độ hòa tan để cho phép việc dùng qua đường tiêm, thay đổi sự trao đổi chất và thay đổi tốc độ bài tiết.

CÁC DƯỢC PHẨM

Các dược phẩm theo sáng chế chứa một lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế được bào chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" có nghĩa là chất độn không độc, trơ dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, vật liệu bao nang hoặc chất phụ trợ chế phẩm của loại bất kỳ. Một số ví dụ về các vật liệu mà có thể dùng làm các chất mang dược dụng là các loại đường như lactoza, glucoza và sucroza; các loại tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai; xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; gôm tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; bột talc; các tá dược như bơ cacao và chất sáp dùng cho thuốc đạn; các loại dầu như dầu lạc, dầu hạt bông; dầu cây rum; dầu vừng; dầu ôliu; dầu ngô và dầu đậu nành; các glycol; như propylen glycol; các este như etyl oleat và etyl laurat; thạch aga; các chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etyl, và các dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất bôi trơn tương hợp không độc khác như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, các chất phóng thích, các chất phủ ngoài, các chất làm ngọt, tạo hương vị và tạo mùi thơm, các chất bảo quản và các chất oxy hóa cũng có thể có mặt trong dược phẩm, theo sự đánh giá của chuyên gia bào chế. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được cấp cho người và các loài động vật khác qua đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bể não, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (dưới dạng thuốc bột, thuốc mỡ, hoặc thuốc nhỏ giọt), đường tuyến miệng, hoặc đường phun xịt qua miệng hoặc qua mũi.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, đường xông hít, khu trú, trực tràng, qua mũi, đường tuyến miệng, đường âm đạo hoặc qua một ổ chứa được cấy ghép dưới da, tốt hơn là dùng qua đường miệng hoặc dùng qua đường tiêm. Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất mang, chất phụ trợ hoặc chất dẫn dược dụng không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của dược phẩm có thể được điều chỉnh bằng các axit, bazơ hoặc chất đệm dược dụng để tăng cường độ ổn định của hợp chất được bào chế trong công thức dược phẩm hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa khi được sử dụng ở đây bao gồm

các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong tủy mạc, trong thương tổn và trong sọ.

Các dạng bào chế lỏng dùng đường uống của dược phẩm bao gồm các nhũ dịch, vi nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, xi-rô và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hợp chất hoạt tính, các dạng bào chế lỏng có thể chứa các chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất làm hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các loại dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, đậu phộng, ngô, mầm, ô liu, thầu dầu, và hạt vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, các polyetylenglycol và các este của axit béo chứa sorbitan, và các hỗn hợp của chúng. Bên cạnh các chất pha loãng trơ, các dược phẩm dùng đường uống còn có thể bao gồm chất phụ trợ như các chất làm ẩm, chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù, các chất làm ngọt, tạo hương vị, và mùi thơm.

Các dạng bào chế tiêm của dược phẩm, ví dụ, các hỗn dịch chứa nước hoặc dầu tiêm vô trùng có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng các chất làm phân tán hoặc chất làm ẩm phù hợp và các chất tạo huyền phù. Dạng bào chế tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc cho phép dùng ngoài đường tiêu hóa được, ví dụ, như dung dịch trong 1, 3-butandiol. Trong số các chất dẫn và các dung môi cho phép mà được sử dụng là nước, dung dịch Ringer, dung dịch theo tiêu chuẩn của Dược điển Hoa Kỳ (U.S.P.) và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô khuẩn được sử dụng thông dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Để thực hiện mục đích này, dầu không bay hơi thơm dịu bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong các dạng bào chế tiêm.

Chế phẩm tiêm có thể được tiệt khuẩn, ví dụ, bằng cách lọc qua phễu lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp chất tiệt khuẩn ở dạng chế phẩm rắn vô khuẩn có thể được hòa tan hoặc phân tán trong nước vô khuẩn hoặc môi trường tiêm vô khuẩn khác trước khi sử dụng.

Để kéo dài hiệu quả của dược chất, một điều thường mong muốn là làm chậm mức hấp thụ của dược chất do tiêm dưới da hoặc trong cơ. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn dịch lỏng chứa vật liệu tinh thể hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Sau đó, tốc độ hấp thụ dược chất tùy thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, mà, tiếp đó, có thể tùy thuộc vào kích cỡ tinh thể và hình dạng tinh thể. Theo cách khác, việc làm chậm mức hấp thụ của dạng bào chế được cấp ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù dược chất trong một chất dẫn dạng dầu. Các dạng bào chế tiêm phóng thích chậm được bào chế bằng cách tạo các chất nền dạng bao vi nang chứa dược chất trong các polyme phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc với polyme và tính chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ phóng thích dược chất có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme phân hủy sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Các dạng bào chế tiêm phóng thích chậm cũng được bào chế bằng cách bắt giữ dược chất trong các hạt liposom hoặc vi nhũ dịch mà tương hợp với các mô trong cơ thể.

Các dược phẩm dùng qua đường trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là có dạng bào chế thuốc đạn mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các tá dược không gây kích ứng thích hợp hoặc các chất mang như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc chất sáp dùng cho thuốc đạn có dạng rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng có dạng lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và phóng thích hợp chất hoạt tính.

Các dạng bào chế rắn dùng đường uống của dược phẩm bao gồm các viên nang, viên nén, viên tròn nhỏ, bột, và viên cốm. Trong các dạng bào chế rắn này, thành phần hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng trơ như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) chất độn hoặc chất bổ sung như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, mannitol, và axit silixic; b) các kết dính như, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidinon, sucroza, và acaxia; c) chất làm ẩm như glyxerol; d) chất làm rã như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc sắn, axit alginic, một số silicat, và natri cacbonat; e) chất làm chậm dung dịch như parafin; f) chất làm tăng hấp thu như các hợp chất amoni bậc bốn; g) chất làm ướt như, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat; h) chất hấp phụ như cao lanh và đất sét bentonit, và i) chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, các polyetylen

glycol rắn, natri lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp là các viên nang, viên nén và viên tròn nhỏ, thì dạng bào chế cũng có thể chứa các chất đệm.

Các dược phẩm rắn của cùng một dạng tương tự cũng có thể được sử dụng làm các chất độn trong các viên nang gelatin được độn mềm và cứng có sử dụng các tá dược như là lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylenglycol trọng lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Các hợp chất hoạt tính cũng có thể là dưới dạng bao vi nang với một hoặc nhiều tá dược như được đề cập ở trên. Các dạng bào chế rắn gồm các viên nén, viên tròn dạng kẹo bi bọc đường, viên nang, viên tròn nhỏ, và viên cốm có thể được bào chế cùng với lớp phủ ngoài và lớp vỏ bọc như lớp phủ ngoài tan trong ruột, lớp phủ ngoài kiểm soát tốc độ phóng thích và các lớp phủ ngoài khác được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Trong các dạng bào chế rắn này, hợp chất hoạt tính có thể được trộn thêm với ít nhất một chất pha loãng trơ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng liều này cũng có thể bao gồm, như là thực hành thông thường, các chất phụ gia không phải chất pha loãng trơ, ví dụ, chất làm trơn tạo viên nén và các chất hỗ trợ tạo viên nén khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp là các viên nang, viên nén và viên tròn nhỏ, các dạng bào chế này cũng có thể chứa các chất đệm. Chúng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể cũng là loại dược phẩm mà phóng thích chỉ riêng (các) thành phần hoạt chất, hoặc ưu tiên là, trong một phần nhất định thuộc đường tiêu hóa, tùy ý, theo cách làm chậm. Ví dụ về các thành phần chế phẩm kết bao mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và các chất sáp.

Các dạng bào chế dùng khu trú hoặc dùng qua da của dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc mỡ, thuốc bột nhão, kem, thuốc xức, gel, thuốc bột, dung dịch, thuốc phun xịt, thuốc xông hít hoặc miếng dán. Thành phần hoạt tính được trộn lẫn trong các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và các chất bảo quản cần thiết bất kỳ hoặc các chất đệm khi cần thiết. Dạng bào chế dùng cho mắt, thuốc nhỏ tai, thuốc mỡ tra mắt, thuốc bột và các dung dịch cũng có thể được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuốc mỡ, bột nhão, kem và gel có thể chứa, ngoài hợp chất hoạt tính theo sáng chế, các tá dược như các chất béo động vật và thực vật, các loại dầu, các chất sáp,

parafin, tinh bột, gôm tragacan, xenluloza các dẫn xuất, các polyetylenglycol, silicon, bentonit, axit silicic, hoạt thạch và kẽm oxit, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Thuốc bột và thuốc phun xịt có thể chứa, ngoài các hợp chất theo sáng chế, các tá dược như lactoza, hoạt thạch, axit silicic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc các hỗn hợp của các chất này. Thuốc phun xịt có thể còn chứa thêm các chất đẩy thông thường như các cloflohydrocacbon.

Miếng dán qua da có thêm ưu điểm nữa là đem lại khả năng phân phối có kiểm soát hợp chất đến cơ thể. Các dạng bào chế này có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán hợp chất trong môi trường phù hợp. Các chất tăng cường hấp thụ cũng có thể được sử dụng để làm tăng thông lượng của hợp chất qua da. Tốc độ này có thể được kiểm soát bằng cách hoặc là cung cấp một lớp màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách làm phân tán hợp chất trong một chất nền polyme hoặc gel.

Trừ khi có định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học kỹ thuật được sử dụng ở đây được chấp nhận theo ý nghĩa được biết đến phổ biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các công bố, patent, các đơn đã được công bố, và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Danh mục các cụm từ viết tắt

Các từ viết tắt được sử dụng trong phần mô tả các sơ đồ và ví dụ như sau:

ACN cho axetonitril;

BAST cho bis(2-metoxyetyl)aminosulfua triflorua

BME cho 2-mercaptoetanol;

BOP cho benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat;

BTC cho bis(triclometyl)cacbonat; triphosgen;

BzCl cho benzoyl clorua;

CDI cho cacbonyldiimidazol;

COD cho xyclooctadien;

DABCO cho 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan;

DAST cho dietylaminosulfua triflorua;

DABCYL cho 6-(N-4'-carboxy-4-(dimetylamino)azobenzen)- aminohexyl-; 1-O-(2-xyanoetyl)-(N,N-diisopropyl)-phosphoramidit;

DBU cho 1, 8-Diazabixycloundec-7-en;

DCC cho N, N'-dixyclohexylcarbodiimit;

DCM cho diclometan;

DIAD cho diisopropyl azodicarboxylat;

DIBAL-H cho diisobutylnhôm hydrua;

DIPEA cho diisopropyl etylamin;

DMAP cho N,N-dimetylaminopyridin;

DMA cho N,N-dimetyl formamit;

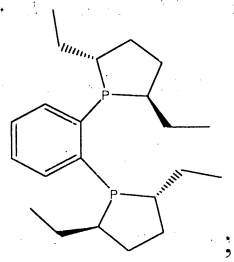
DME cho etylen glycol dimetyl ete;

DMEM cho môi trường Eagle cải tiến của Dulbecco;

DMF cho N,N-dimetyl formamit;

DMSO cho dimetylsulfoxit;

DSC cho N, N'-disucxinimidyl cacbonat;

DUPHOS cho  ;

EDANS cho axit 5-(2-Amino-etylamino)-naphtalen-1-sulfonic ;

EDCI hoặc EDC cho 1-(3-dietylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua;

EtOAc hoặc EA cho etyl axetat;

EtOH cho rượu etyl;

HATU cho O (7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N' – tetrametyluroni hexaflophosphat;

HCl cho axit clohydric;

Hoveyda's Cat. cho Dicloro(*o*-isopropoxyphenylmetylen) (trixyclohexylphosphin)ruteni(II);

In cho indi;

KHMDS là kali bis(trimetylsilyl) amit;

Ms cho mesyl;

NMM cho N-4-metylmorpholin;

NMI cho N-metylimidazol;

NMO cho N-4-metylmorpholin-N-oxit;

PyBrOP cho Bromo-tri-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat;

PE cho ete dầu mỏ;

Ph cho phenyl;

RCM cho phản ứng chuyển vị đóng vòng;

RT cho phiên mã ngược;

RT-PCR cho phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược;

TBME cho tert-butyl metyl ete;

TCDI cho 1,1'-thiocacbonyldiimidazol;

TEA cho trietyl amin;

Tf_2O cho triflometansulfonic anhydrit;

TFA cho axit trifloaxetic;

THF cho tetrahydrofuran;

TLC cho sắc ký lớp mỏng;

$(TMS)_2NH$ cho hexametyldisilazan;

TMSOTf cho trimetylsilyl triflometansulfonat;

TBS cho t-Butyldimetylsilyl;

TMS cho trimetylsilyl;

TPAP tetrapropylamoni perutenat;

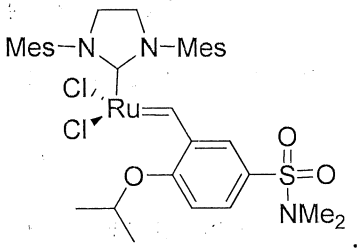
TPP hoặc PPh_3 cho triphenylphosphin;

TrCl cho trityl clorua;

DMTrCl cho 4,4'-dimetoxitrityl clorua;

tBOC hoặc Boc cho tert-butyloxy cacbonyl;

Xantphos cho 4,5-Bis-diphenylphosphanyl-9,9-dimetyl-9H-xanten; và

Zhan 1 B cho 

.

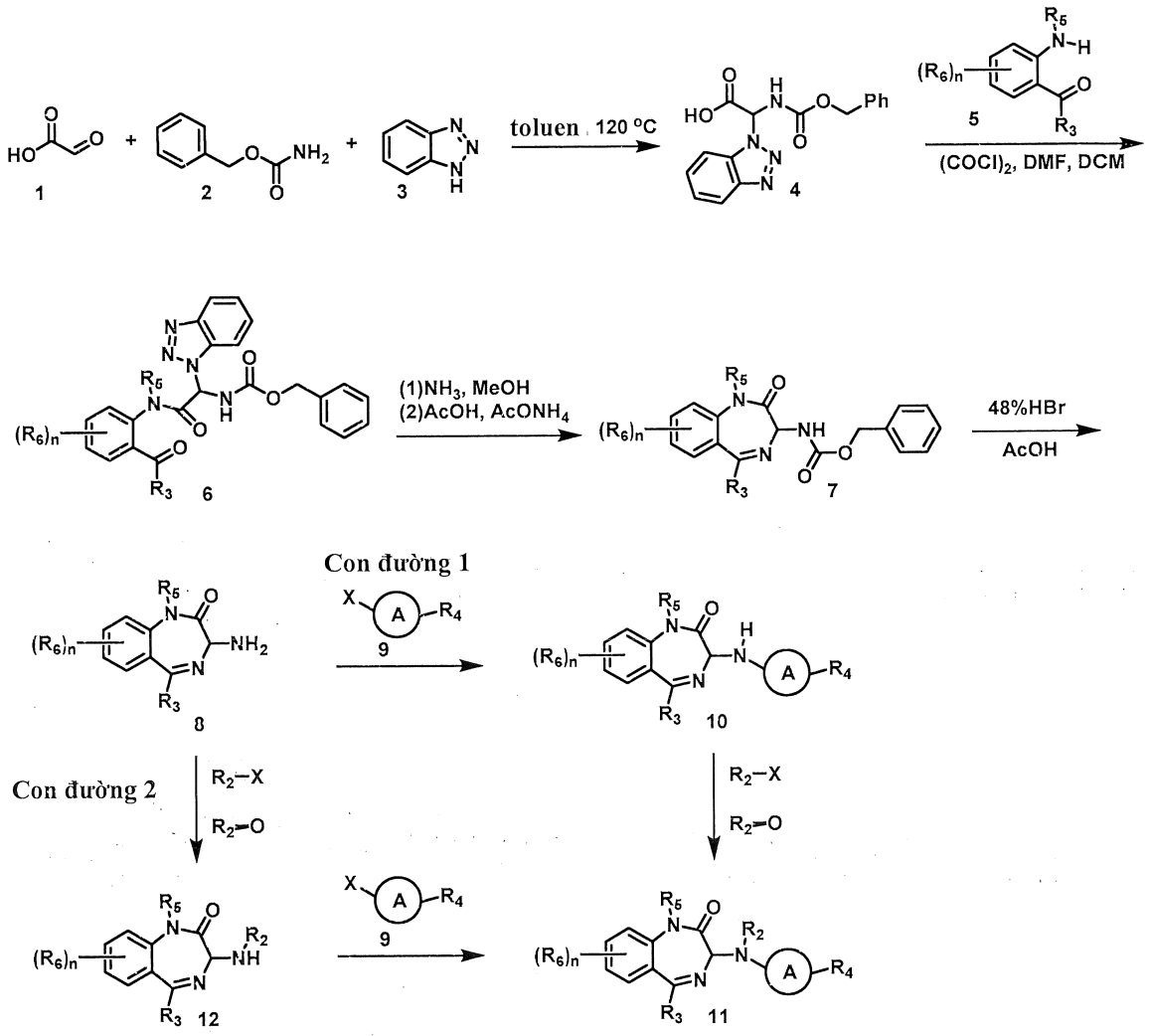
Các phương pháp tổng hợp

Các hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ dễ hiểu hơn nhờ các sơ đồ tổng hợp sau đây, các sơ đồ này minh họa các phương pháp mà theo các phương pháp này các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, các sơ đồ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi và cải biến khác nhau về các phương án được bộc lộ sẽ là hiển nhiên đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và các thay đổi và cải biến như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thay đổi và cải biến liên quan đến các cấu trúc hóa học, nhóm thế, dẫn xuất, và/hoặc các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện mà không đi trệch khỏi tinh thần của sáng chế và phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Như được thể hiện trong Sơ đồ 1, các chất tương tự RSV của các hợp chất có công thức **10** hoặc **11** được điều chế từ các hợp chất **1**, **2**, và **3**. Quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong tài liệu: Sherrill và Sugg (*J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 730-734) được thực hiện để có được chất trung gian có công thức **8**. Đầu tiên, **1**, **2**, và **3** được gia nhiệt trong dung môi thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, toluen để tạo ra hợp chất **4**. Hợp chất **4** được chuyển hóa thành clorua axit, bằng cách sử dụng các điều kiện thích hợp, và sau đó cho phản ứng với **5**, trong đó n, R_3, R_5, và R_6 là như được xác định trước đó, để

tạo ra hợp chất **6**. Hợp chất **6** được cho phản ứng với amoniac, tiếp đó phản ứng với amoni axetat trong axit axetic để tạo ra hợp chất 7. Nhóm Cbz trong hợp chất **7** được loại bỏ bằng cách sử dụng HBr trong axit axetic thu được chất trung gian amin **8**. Hợp chất **8** là chất trung gian thông thường mà sẽ được sử dụng trong nhiều con đường khác nhau để có được hợp chất có công thức (**10** hoặc **11**). Tiếp theo Con đường **1**, hợp chất **8** được cho phản ứng với **9** thông qua phản ứng thế halogen (X) hoặc thông qua các điều kiện liên hợp thích hợp bằng cách sử dụng các chất xúc tác Pd hoặc Cu thu được các hợp chất có công thức **10**, trong đó A và R_4 được định nghĩa như được mô tả trên đây. Các hợp chất **10** có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **11**. Tiếp theo Con đường 2 đảo ngược trình tự phản ứng bằng cách alkyl hóa hợp chất **8** với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được hợp chất **12** mà được cho phản ứng tiếp với hợp chất **9**, thông qua phản ứng thế hoặc các phản ứng được xúc tác bằng Pd/Cu, thu được các hợp chất có công thức **11**.

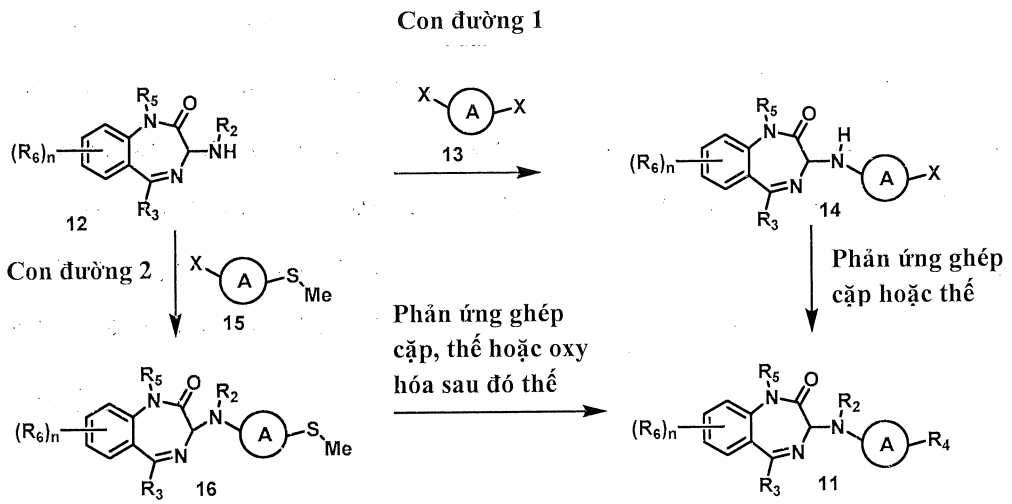
Sơ đồ 1



Sơ đồ 2 minh họa các phương pháp thay thế khác, trong đó n, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, và A được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức (**11**). Tiếp theo Con đường 1, hợp chất **12** được cho phản ứng với di-halogenua **13**, trong đó X là halogen mà có thể giống nhau hoặc không giống nhau, thông qua phản ứng thế của một halogen (X) hoặc thông qua các điều kiện liên hợp thích hợp bằng cách sử dụng các chất xúc tác Pd hoặc Cu thu được các hợp chất có công thức **14**. Hợp chất **14** được cho phản ứng tiếp với các đối tác liên hợp thích hợp được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, các axit boronic, các este boronic, các thuốc thử thiếc hữu cơ, các thuốc thử kẽm hữu cơ, các thuốc thử magie hữu cơ, các thuốc thử silic hữu cơ, các amin, các rượu, kết hợp với chất xúc tác Pd, Ni, hoặc Cu thích hợp thu được các hợp chất có công thức **11**. Phản ứng nêu trên cũng có thể được tiến hành trong môi trường cacbon monoxit thu được các keton, các amit, và các este tương ứng có công thức **11**. Hợp chất **14** cũng có thể được cho phản ứng với amin, rượu, hoặc thiol thích hợp để tạo ra hợp chất **11** thông qua phản

ứng thế. Tiếp theo con đường 2, hợp chất **12** được cho phản ứng với halogenua **15** thông qua phản ứng thế halogen (X) hoặc thông qua các điều kiện liên hợp thích hợp bằng cách sử dụng các chất xúc tác Pd hoặc Cu thu được các hợp chất có công thức **16**. Hợp chất **16** được cho phản ứng tiếp với các đối tác liên hợp thích hợp được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, các axit boronic, các este boronic, các thuốc thử thiếc hữu cơ, các thuốc thử kẽm hữu cơ kết hợp với đồng (I) thiophencarboxylat (CuTC) và chất xúc tác Pd, Ni, hoặc Cu thích hợp thu được các hợp chất có công thức **11**. Cách khác, hợp chất **16** có thể được oxy hóa thành sulfoxit hoặc sulfon tương ứng bằng cách sử dụng chất oxy hóa thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, m-CPBA, H_2O_2, hoặc Oxon, tiếp theo là phản ứng thế bằng amin, rượu hoặc thiol thích hợp để tạo ra hợp chất **11**.

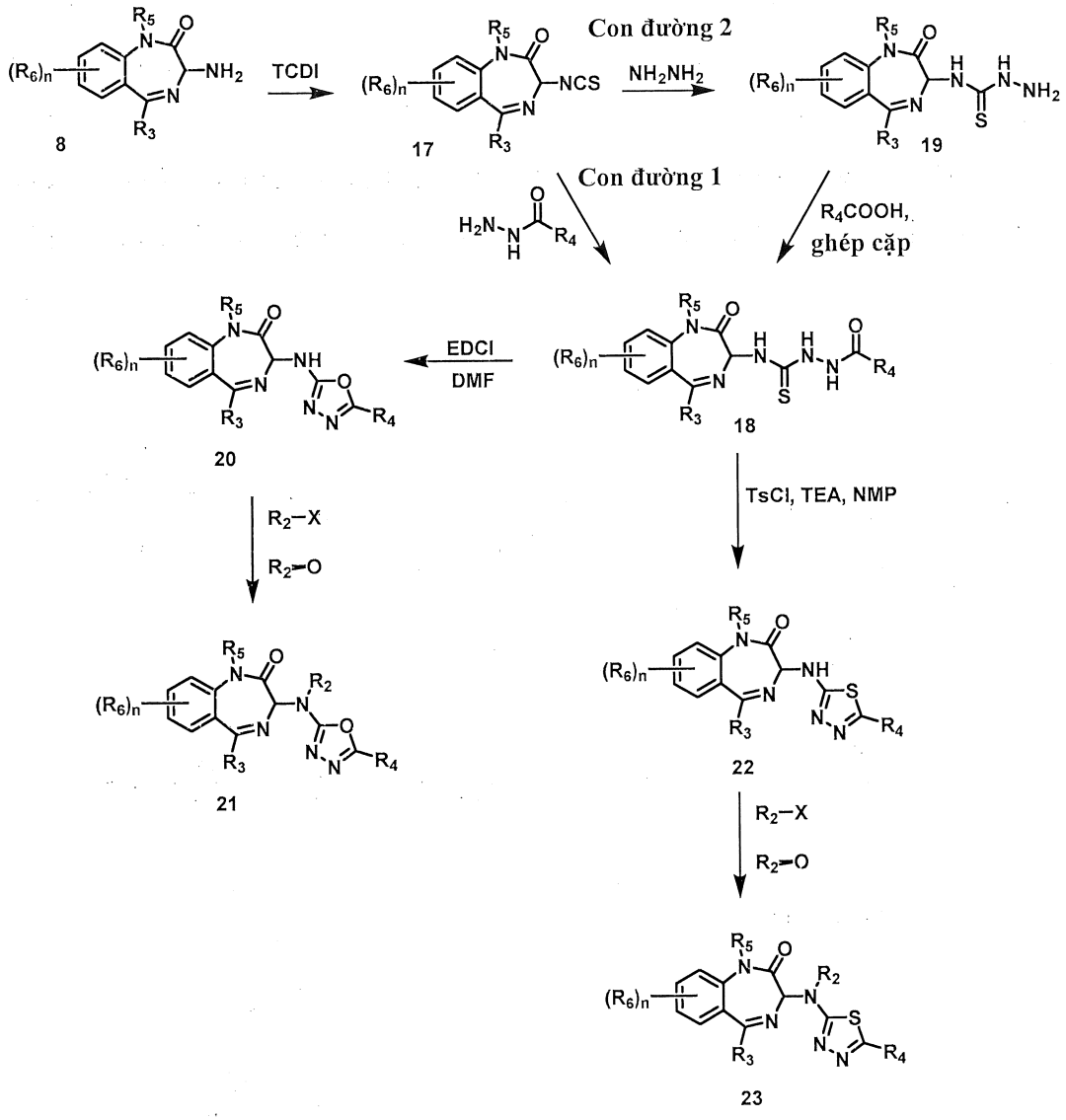
Sơ đồ 2



Sơ đồ 3 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **20**, **21**, **22** và **23**. Tiếp theo Con đường 1, amin **8** được cho phản ứng với 1,1'-thiocacbonyldiimidazol (TCDI) để tạo ra chất trung gian **17** mà được cho phản ứng trực tiếp với các hydrazit thu được các hợp chất có công thức **18**. Các hợp chất có công thức **18** có thể được cho phản ứng với 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (EDCI) thu được các oxadiazol có công thức **20**. Hợp chất **20** có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa hoặc phản ứng amin hóa khử để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **21**. Các hợp chất **18** cũng có thể được cho phản ứng tosyl clorua (TsCl) thu được các thiađiazol có công thức **22** mà có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới

hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **23**. Tiếp theo Con đường 2, chất trung gian **17** được cho phản ứng trực tiếp với hydrazin để tạo ra hợp chất **19**. Sau đó, hợp chất **19** được liên hợp với axit carboxylic bằng cách sử dụng chất phản ứng liên hợp thích hợp như, nhưng không giới hạn ở, EDCI với HOBt hoặc HATU thu được hợp chất **18** mà được chuyển hóa ngược thành các hợp chất **20**, **21**, **22**, và **23** như được mô tả ở trên.

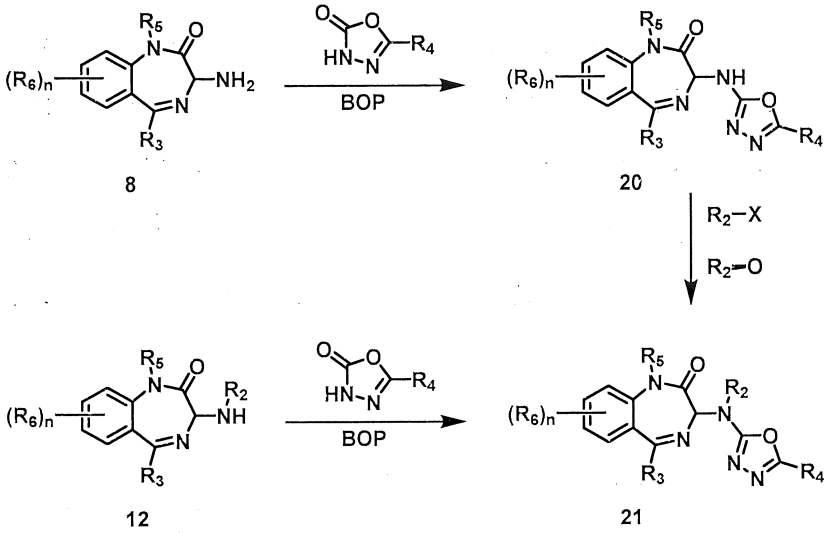
Sơ đồ 3



Sơ đồ 4 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **20**, và (**21**). Các

hợp chất **8** hoặc (có thể được cho phản ứng với các oxadiazolon có mặt chất phản ứng liên hợp như, nhưng không giới hạn ở, (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP) thu được các hợp chất có công thức **20** và có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **21**. Cách khác, các hợp chất **12** có thể được cho phản ứng với các oxadiazolon có mặt của (BOP) thu được các hợp chất có công thức **21**.

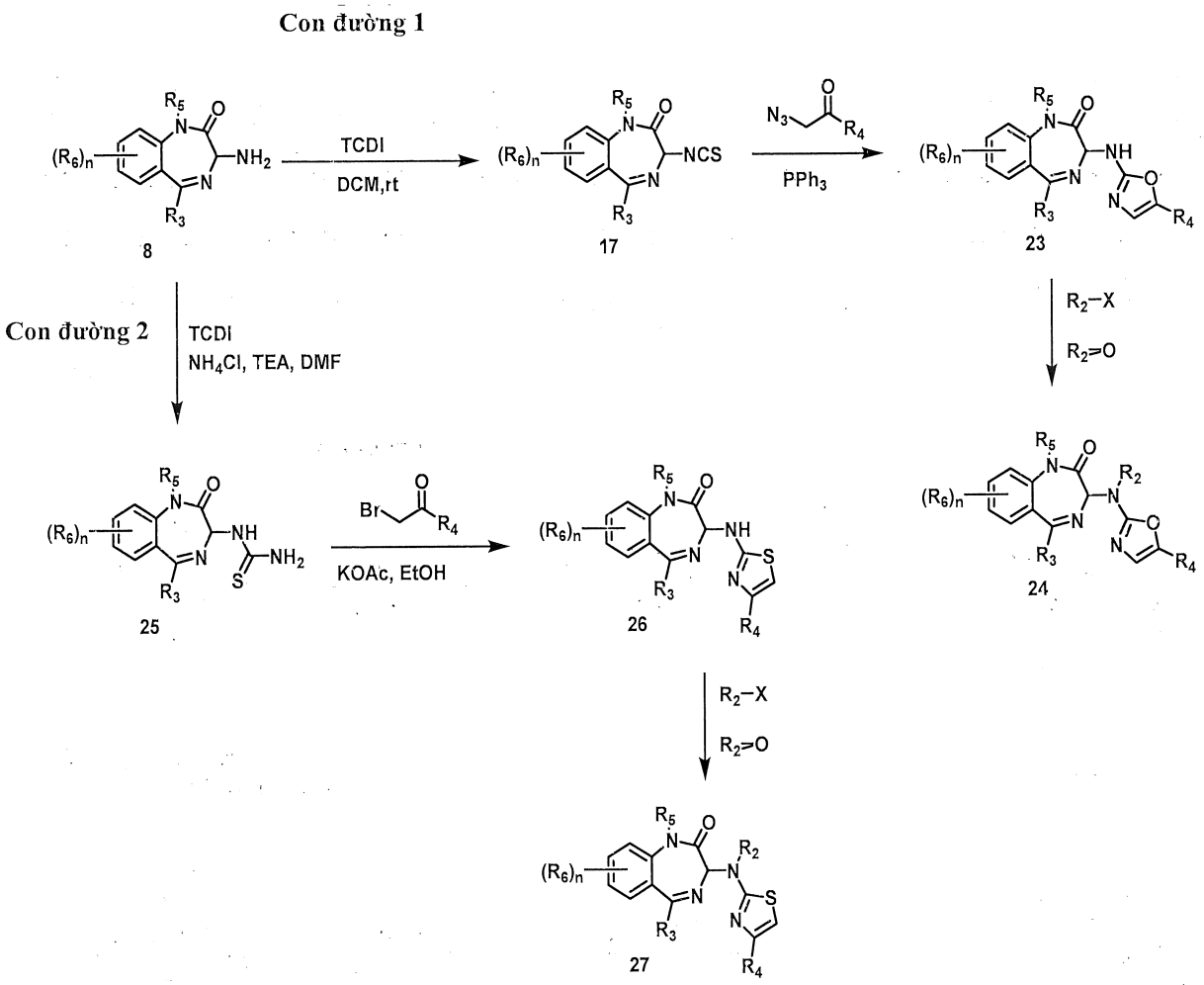
Sơ đồ 4



Sơ đồ 5 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **23**, **24**, **26** và **27**. Tiếp theo Con đường 1, amin **8** được cho phản ứng với TCDI để tạo ra chất trung gian 17 mà được cho phản ứng với các alpha-azido keton để tạo ra oxazol **23**. Các hợp chất **23** có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **24**. Tiếp theo Con đường 2, hợp chất **8** được cho phản ứng với TCDI để tạo ra chất trung gian thioure **25** mà được cho phản ứng tiếp với các alpha-bromo keton để tạo ra các thiazol có công thức như

hợp chất **26**, mà có thể phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **27**.

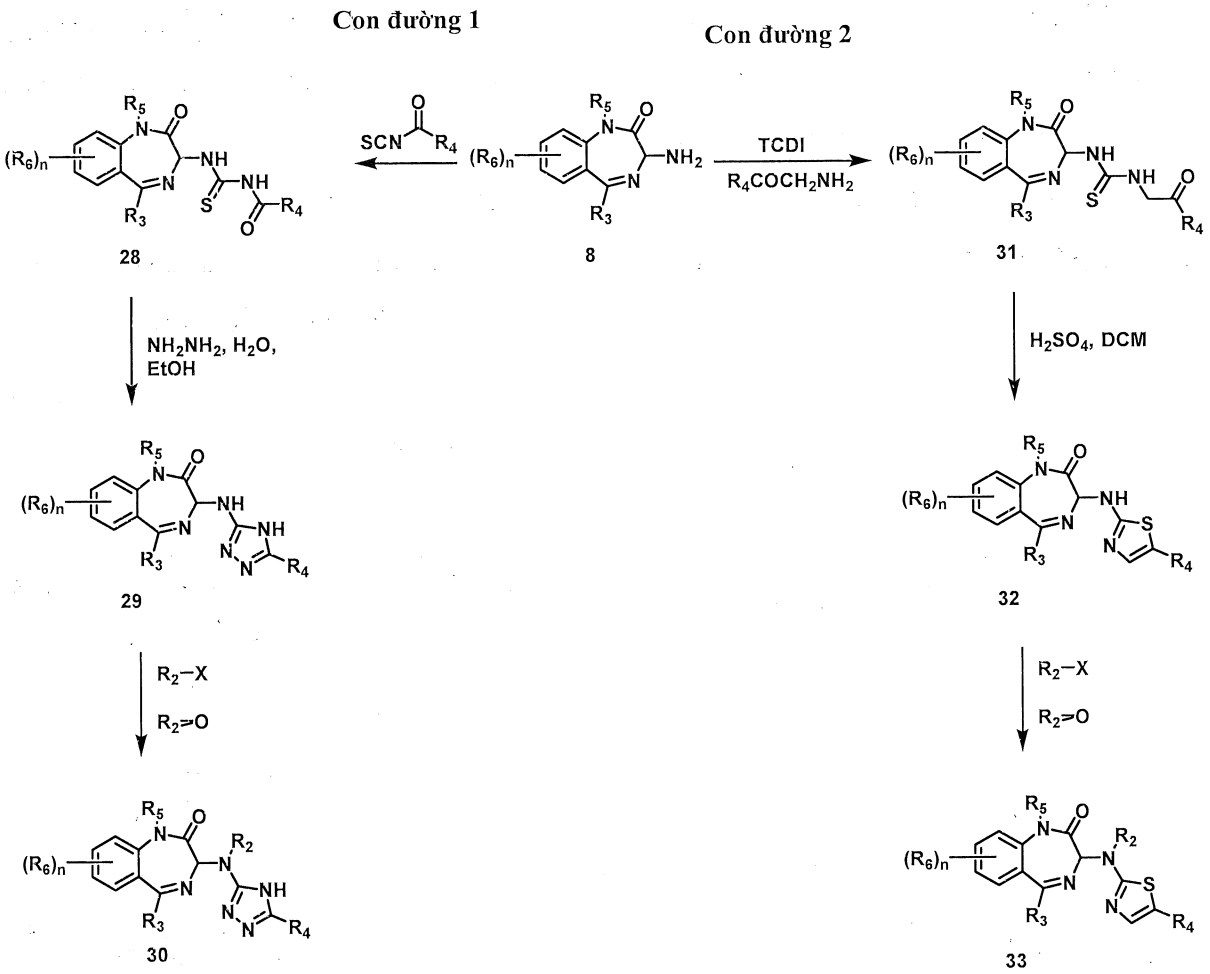
Sơ đồ 5



Sơ đồ 6 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **29**, **30**, **32** và **33**. Tiếp theo Con đường 1, amin **8** được cho phản ứng với các isothioxyanat thu được chất trung gian (**28**) mà chất này được cho phản ứng tiếp với hydrazin thu được các triazol có công thức **29**. Các hợp chất **29** có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có

công thức **30**. Tiếp theo Con đường 2, (**8**) được cho phản ứng với TCDI tiếp theo là các alpha-amino keton thu được các thioure 31. Các phản ứng của hợp chất 31 với axit sulfuric tạo ra các thiazol có công thức 32 mà có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **33**.

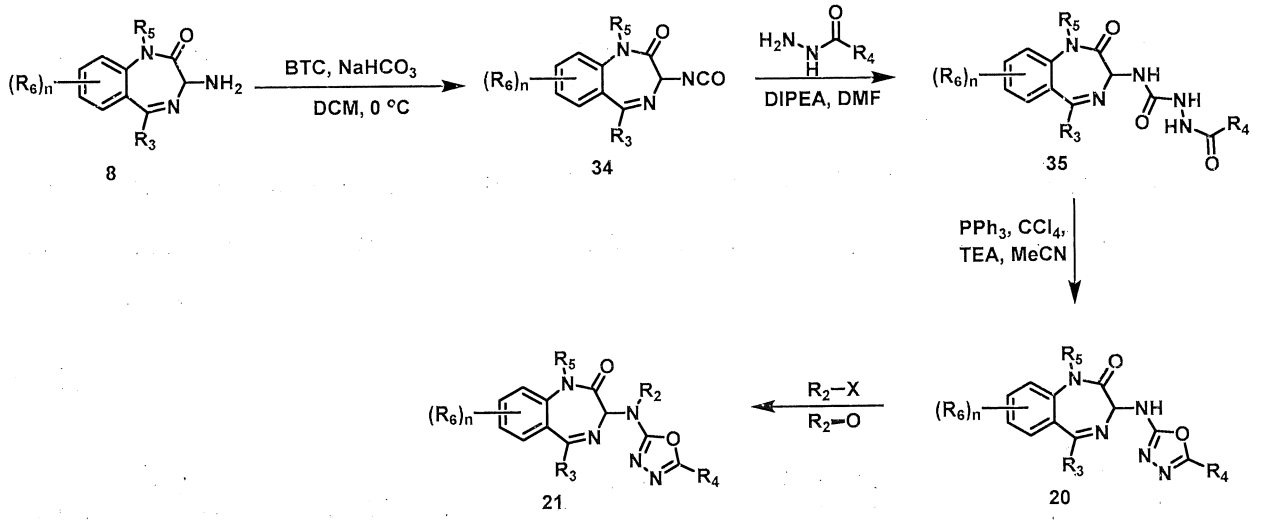
Sơ đồ 6



Sơ đồ 7 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **20** và **21**. Amin **8** được cho phản ứng với các isothioxyanat thu được chất trung gian **34** mà được cho phản ứng tiếp với các hydrazit thu được các chất trung gian **35**. Phản ứng của hợp chất **35** với PPh_3 và CCl_4 tạo ra các oxadiazol **20** mà sau đó có thể cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các chất như, nhưng không giới hạn ở, alkyl halogenua, mesylat and

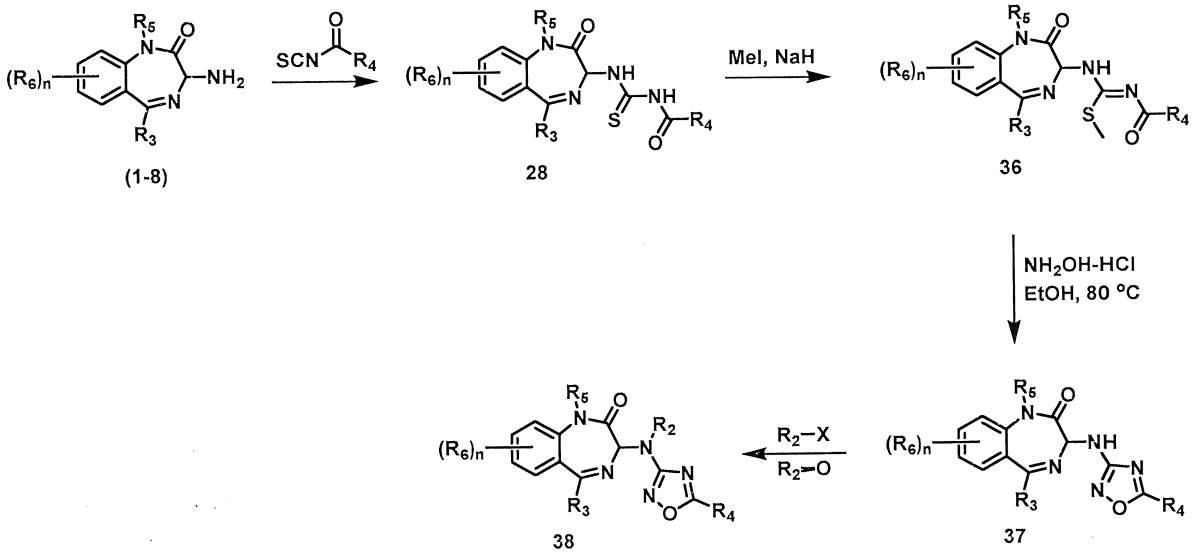
tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các aldehyt và keton để gắn nhóm R_2, trong đó nhóm R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **33**.

Sơ đồ 7



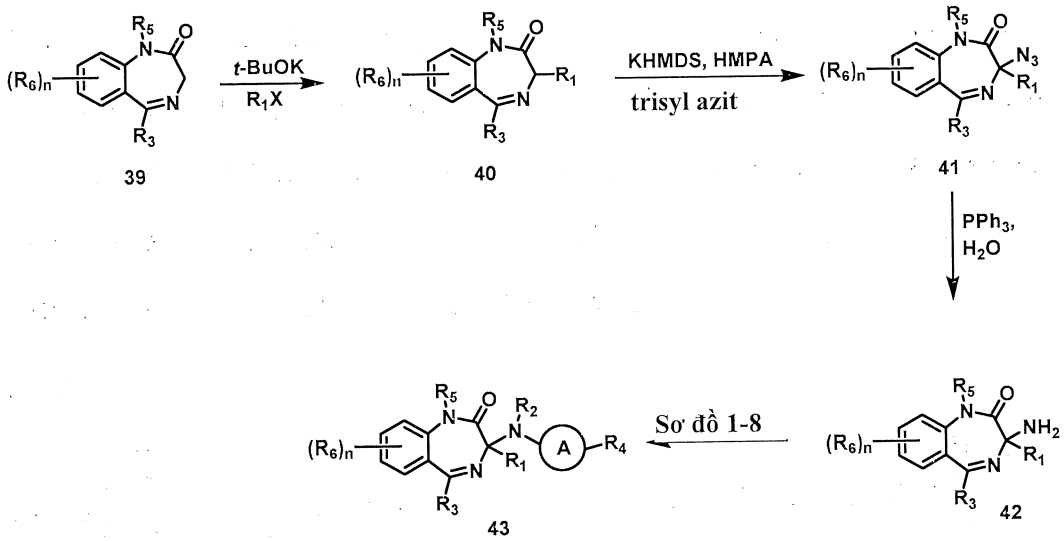
Sơ đồ 8 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **37** và **38**. Amin **8** được cho phản ứng với các isothioxyanat thu được chất trung gian **28** mà được cho phản ứng tiếp với metyl iođua thu được các chất trung gian **36**. Các phản ứng của hợp chất **36** với hyđroxyl amin - muối HCl tạo ra các 1,2,4-oxadiazol **37** mà sau đó có thể được cho phản ứng tiếp thông qua phản ứng alkyl hóa với các thuốc thử như, nhưng không giới hạn ở, các alkyl halogenua, các mesylat và các tosylat hoặc thông qua phản ứng amin hóa khử với các alhydrit và các keton để gắn nhóm R_2, trong đó R_2 được định nghĩa như được mô tả trên đây, thu được các hợp chất có công thức **38**.

Sơ đồ 8



Sơ đồ 9 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **43**. Hợp chất **39** được cho phản ứng dưới các điều kiện bazơ với các alkyl halogenua thu được hợp chất **40**. Hợp chất **40** được cho phản ứng lại dưới các điều kiện bazơ với các nguồn azit ái điện tử (như trisyl azit) thu được chất trung gian azit **41**. Khử hợp chất **41** bằng PPh_3, một số chất khử thích hợp khác, thu được amin **42** mà được cho phản ứng tương tự với quy trình được mô tả trong các sơ đồ 1-8 thu được các hợp chất đích **43**.

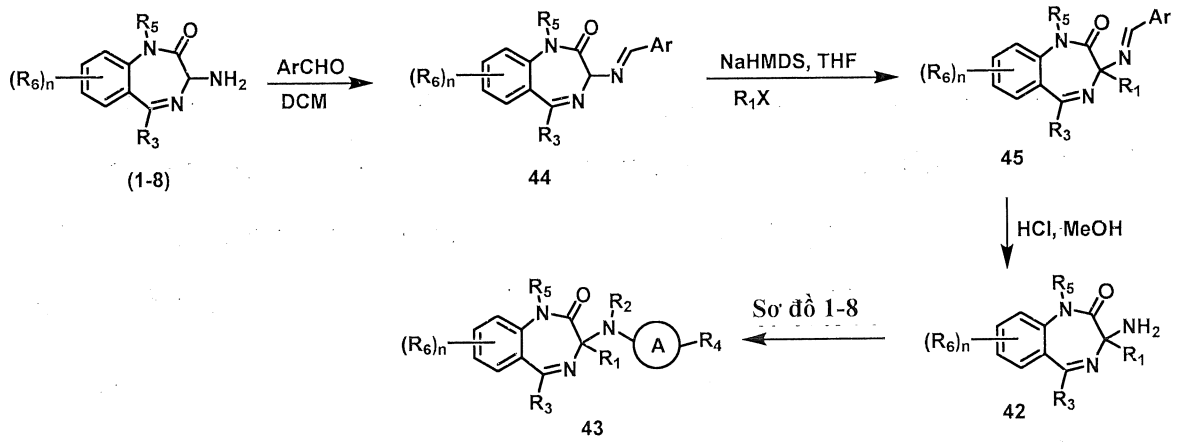
Sơ đồ 9



Sơ đồ 10 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **43**. Amin **8**

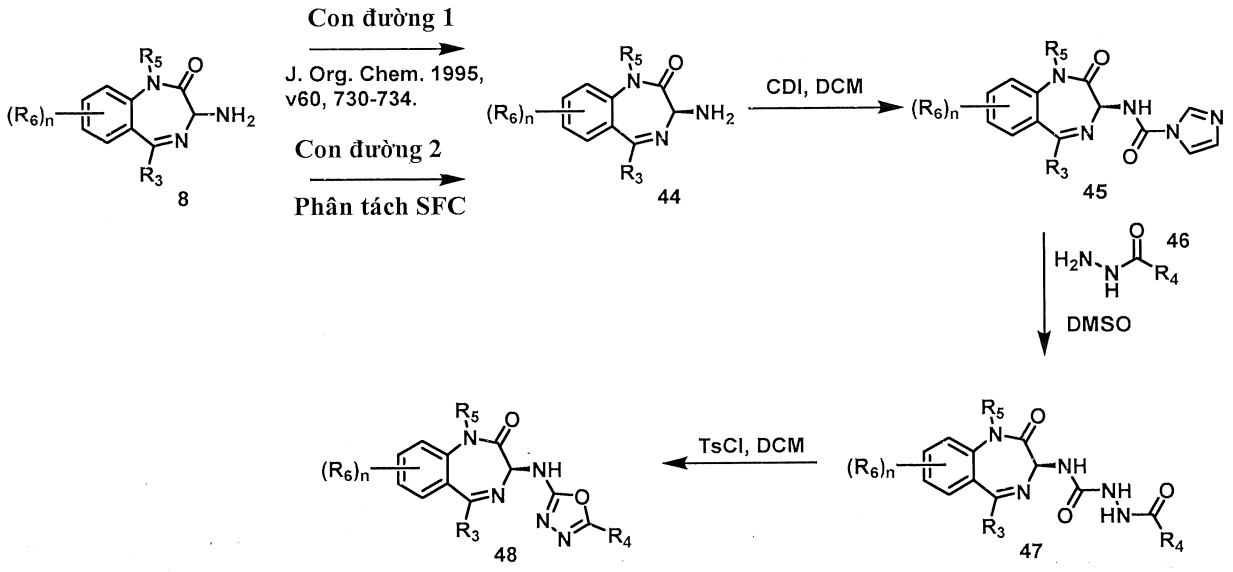
được ngưng tụ với aryl aldehyt thu được amin tương ứng **44**. Imin **44** được cho phản ứng dưới các điều kiện bazơ với các alkyl halogenua thu được hợp chất **45**. Thủy phân imin **45** dưới các điều kiện axit thu được amin **42** mà được cho phản ứng tương tự với quy trình được mô tả trong các sơ đồ 1-8 thu được các hợp chất đích **43**.

Sơ đồ 10



Sơ đồ 11 minh họa các phương pháp, trong đó n, R_3, R_4, R_5, và R_6 được định nghĩa như được mô tả trên đây, để điều chế các hợp chất có công thức **48**. Amin raxemic **8** được chuyển hóa thành amin tinh khiết đồng phân đối ảnh **44** bằng hai con đường khác nhau 1 và 2. Theo con đường 1 sử dụng phương pháp mô tả bởi Sherrill và Sugg (*J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 730-734) thu được amin không đối xứng **44**. Các khác, amin không đối xứng **44** có thể thu được bằng phương pháp tách SFC amin raxemic **8**. Amin **44** được cho phản ứng với CDI thu được chất trung gian **45**, chất này được cho phản ứng tiếp với các hydrazit thu được các amino semicarbazit tương ứng **47**. Các amino semicarbazit **47** có thể được đóng vòng thành các oxadiazol tương ứng **48** bằng cách sử dụng TsCl, $POCl_3$, và các chất hoạt hóa liên quan.

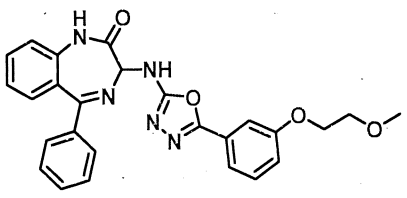
Sơ đồ 11



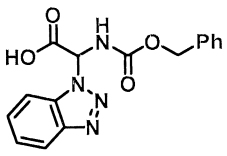
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất và quy trình theo sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn nhờ các ví dụ sau đây, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi và cải biến khác nhau về các phương án được bộc lộ sẽ sáng tỏ đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và các thay đổi và cải biến như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, những thay đổi và cải biến liên quan đến các cấu trúc hóa học, nhóm thế, dẫn xuất, dạng chế phẩm và/hoặc các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện mà không đi trệch khỏi tinh thần của sáng chế và phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Trừ khi có quy định cụ thể khác, mỗi hợp chất trong số các hợp chất trong các ví dụ dưới đây được điều chế và thử nghiệm là hỗn hợp raxemic hoặc, nếu có thể, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 1:

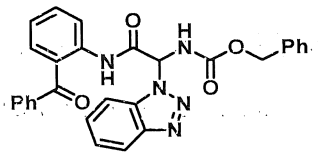


Ví dụ 1 bước a:



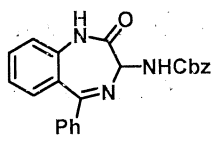
Thêm hydrat của axit 2-oxoaxetic (9,2 g, 0,1 mol), benzyl carbamat (15,1 g, 0,1 mol) và 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (9,2 g, 0,1 mol), và toluen (300 mL) vào bình cầu dung tích 250 mL được khuấy cơ học. Khuấy dung dịch tạo thành trong 2 giờ ở 120 °C trong bể dầu. Lọc hỗn hợp thu được và rửa phần cặn rắn bằng ete dầu mỏ (3x), và làm khô *trong chân không* thu được axit 2-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-2-(benzyloxycacbonylamino) axetic (28,6 g, 87%) ở dạng chất rắn màu trắng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 327 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1 bước b:



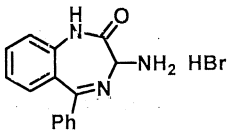
Thêm axit 2-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-2-[[(benzyloxy)cacbonyl]amino]axetic (46,3 g, 91,94 mmol) và tetrahydrofuran (200 mL) vào bình cầu đáy tròn ba cổ dung tích 500-mL. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0 °C và thêm từng giọt dung dịch oxalyl clorua (17,6 g, 1,00 đương lượng) trong tetrahydrofuran (40 mL), tiếp theo thêm DMF (8 mL) vào. Khuấy dung dịch tạo thành trong 2 giờ ở 0 °C sau đó xử lý từng phần với dung dịch THF (160 mL) *N*-metylmorpholin (28,6 g, 280,7 mmol) và 2-benzoylanilin (22,3 g, 80,0 mmol) ở 0 °C. Bỏ bể lạnh và khuấy dung dịch thu được trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lọc bỏ các chất rắn và làm bay hơi dịch lọc đến khô thu được benzyl *N*-[[(2-benzoylphenyl)carbamoyl](1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)metyl]carbamat (40,4 g, 87%) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 504 $[M-H]^-$.

Ví dụ 1 bước c:



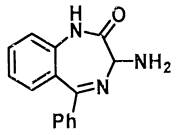
Thêm benzyl *N*-[[(2-benzoylphenyl)carbamoyl](1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)metyl]carbamat (40,4. g, 80,00 mmol), metanol (200 mL), và amoniac (200 mL) vào bình cầu đáy tròn dung tích 250-mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô *trong chân không*, và pha loãng phần cặn bằng EtOAc (200 mL). Rửa dung dịch thu được bằng natri hydroxit 1M (2x100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Cô dịch lọc *trong chân không* thu được benzyl *N*-[amino[(2-benzoylphenyl)carbamoyl]metyl]carbamat (30,2 g, 93%) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. Thêm benzyl *N*-[amino[(2-benzoylphenyl)carbamoyl]metyl]carbamat (30,2 g, 74,8 mmol), axit axetic (200 mL), và CH_3COONH_4 (28,00 g, 363,3 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 500-mL. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô *trong chân không*, và pha loãng phần cặn bằng EtOAc:ete = 1:3 (100 mL). Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 8 bằng natri hydroxit 1M và thu gom kết tủa bằng cách lọc thu được (*Z*)-benzyl 2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-ylcarbamat (14,5 g, 50%) ở dạng chất rắn màu hồng, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1 bước d:



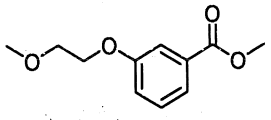
Cho (*Z*)-benzyl 2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-ylcarbamat (300 mg, 0,60 mmol), HBr/HOAc (20 mL) vào bình cầu đáy tròn dung tích 50-mL. Khuấy dung dịch tạo thành trong 30 phút ở 70°C trong bể dầu. Pha loãng dung dịch tạo thành bằng 20 mL ete. Thu gom các chất rắn bằng cách lọc thu được 270 mg (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on hydrobromua (thô) ở dạng chất rắn màu vàng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 252 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1 bước e:



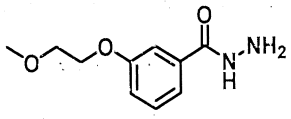
Hòa tan (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on hydrobromua thô thu được từ bước d (38,7 g) trong 50 mL nước, sau đó thêm từ từ $NH_3.H_2O$ trong bể nước đá để điều chỉnh độ pH đến 14. Lọc chất rắn và rửa bằng một lượng nhỏ nước. Thu lại chất rắn và làm khô trong chân không thu được (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (16,8 g) ở dạng chất rắn màu vàng và sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 252 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1 bước f:



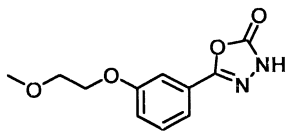
Đun hồi lưu dung dịch chứa metyl 3-hydroxybenzoat (4 g, 26,3 mmol), 2-bromoetyl metyl ete (7,3 g, 52,6 mmol) và K_2CO_3 trong axeton (50 mL) trong 16 giờ, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc, hòa tan trong DCM, và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (x2). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, ete dầu mỏ EtOAc) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng nhạt (3,3 g, 59,6%). ESI-MS *m/z*: 252,2 $[M+ MeCN+H]^+$.

Ví dụ 1 bước g:



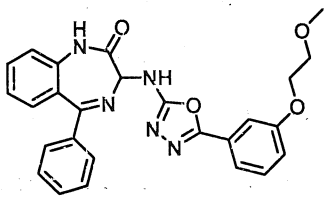
Đun hồi lưu dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước f (3,3 g, 15,7 mmol) trong EtOH (20 mL) và $NH_2NH_2.H_2O$ (2 mL) trong 48 giờ. Cô hỗn hợp này, pha loãng bằng ete (100 mL), và thu gom kết tủa tạo thành bằng cách lọc thu được hợp chất mong muốn (2,6 g, 79%) ở dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 211,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1 bước h:



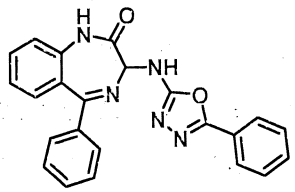
Thêm từng giọt triphosgen (3,7 g, 12,4 mmol) trong THF(10 mL) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước g (1,3 g, 6,2 mmol) và Et_3N(1,7 mL, 12,4 mmol) trong THF (30 mL) ở 0 °C và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước và cô, và hòa tan phần cặn trong EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), và cô thu được 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on ở dạng chất rắn màu vàng (600 mg, 41%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 237,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1 bước i:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước h (350 mg, 1,48 mmol), BOP (654 mg, 1,48 mmol), (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (149 mg, 0,59 mmol) và DIPEA (305 mg, 2,37 mmol) trong DMF (3 mL) trong 36 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (10 mg, 4%). ESI-MS *m/z*: 470,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,33(s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,11 – 4,21 (m, 2H), 5,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,57 (m, 9H), 7,61 – 7,71 (m, 1H), 9,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

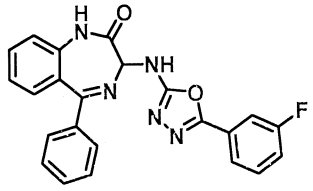
Ví dụ 2:



Hợp chất của Ví dụ 2 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-

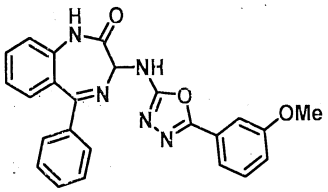
2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 396,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3:



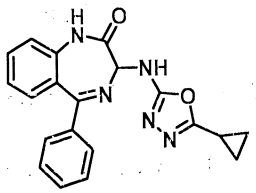
Hợp chất của Ví dụ 3 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(3-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 414,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4:



Hợp chất của Ví dụ 4 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(3-metoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 426,2 $[M+H]^+$.

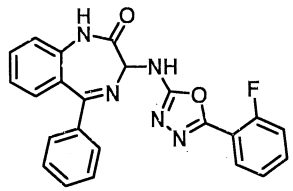
Ví dụ 5:



Hợp chất của Ví dụ 5 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-xyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-

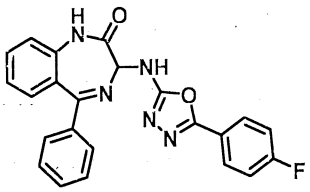
oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 360,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 – 0,93 (m, 2H), 1,02 (dt, *J* = 8,3, 3,2 Hz, 2H), 2,05 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 3H), 7,39 – 7,61 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 6:



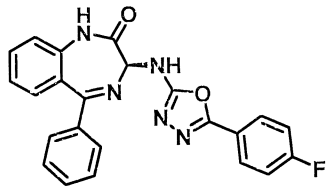
Hợp chất của Ví dụ 6 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(2-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,55 (m, 10H), 7,58 – 7,72 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 9,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 7:



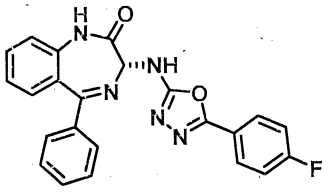
Hợp chất của Ví dụ 7 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(4-flophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 414,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,17 (dd, *J* = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,60 (m, 10H), 7,69 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 7,0, 5,4, 2,8 Hz, 2H), 9,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ví dụ 7a:



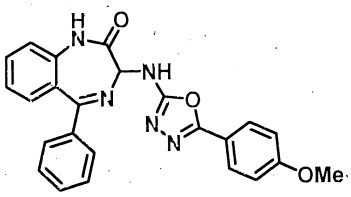
Hợp chất của Ví dụ 7a được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột tách đồng phân quang học pha đảo (Gemini-NX C18 110A). ESI-MS *m/z*: 414,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7b:



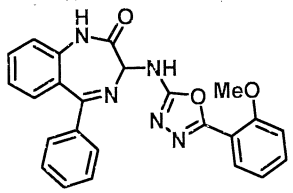
Hợp chất của Ví dụ 7b được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột tách đồng phân quang học pha đảo (Gemini-NX C18 110A). ESI-MS *m/z*: 414,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8:



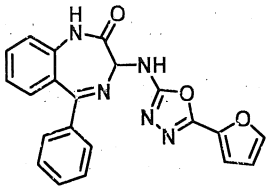
Hợp chất của Ví dụ 8 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(4-metoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 426,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,16 (d, J = 8,4 Hz; 1H), 7,09 – 7,19 (m, 2H), 7,24 – 7,42 (m, 3H), 7,43 – 7,60 (m, 5H), 7,69 (ddd, J = 8,6, 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,85 (m, 2H), 9,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 9:



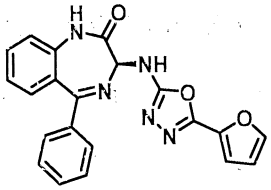
Hợp chất của Ví dụ 9 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(2-metoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 426,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,84 (s, 3H), 5,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,40 (m, 4H), 7,42 – 7,58 (m, 6H), 7,67 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 2H), 8,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 10:



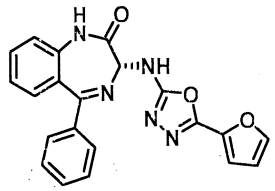
Hợp chất của Ví dụ 10 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(furan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 386,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,61 (m, 5H), 7,66 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 10a:



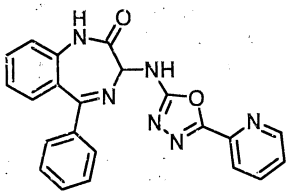
Hợp chất của Ví dụ 10a được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 10 bằng cách sử dụng cột tách đồng phân quang học pha đảo (Gemini-NX C18 110A). ESI-MS *m/z*: 386,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 10b:



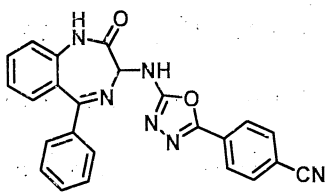
Hợp chất của Ví dụ 10b được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 10 bằng cách sử dụng cột tách đồng phân quang học pha đảo (Gemini-NX C18 110A). ESI-MS *m/z*: 386,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 11:



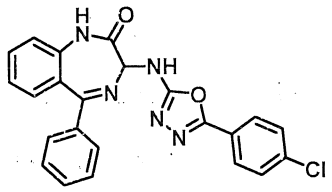
Hợp chất của Ví dụ 11 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 397,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,60 (m, 5H), 7,69 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,94 – 8,05 (m, 2H), 8,71 (dt, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 9,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 12:



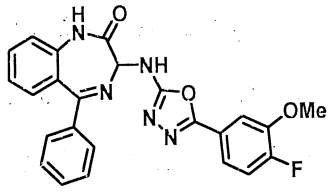
Hợp chất của Ví dụ 12 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzonitril được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 421,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,61 (m, 5H), 7,69 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,95 – 8,09 (m, 4H), 9,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 13:



Hợp chất của Ví dụ 13 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(4-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 430,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,61 – 7,75 (m, 3H), 7,79 – 7,89 (m, 2H), 9,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

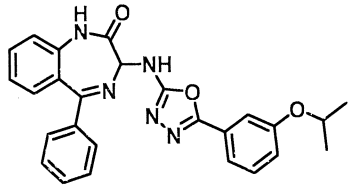
Ví dụ 14:



Hợp chất của Ví dụ 14 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(4-flo-3-metoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

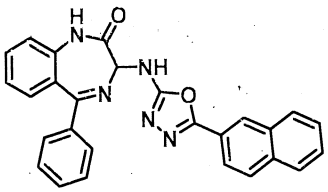
(300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,94 (s, 3H), 5,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,63 (m, 11H), 7,69 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 15:



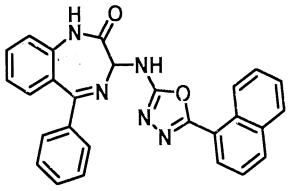
Hợp chất của Ví dụ 15 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(3-isopropoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS m/z: 454,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 4,68 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,32 (m, 2H), 7,33 – 7,41 (m, 3H), 7,42 – 7,58 (m, 6H), 7,68 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 16:



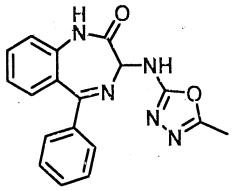
Hợp chất của Ví dụ 16 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS m/z: 446,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,42 (m, 3H), 7,44 – 7,60 (m, 5H), 7,60 – 7,76 (m, 3H), 7,92 – 8,07 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 2H), 8,34 – 8,45 (m, 1H), 9,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 17:



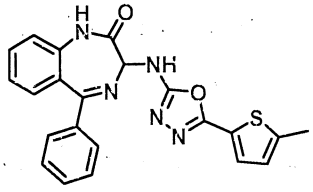
Hợp chất của Ví dụ 17 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(naphthalen-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 446,3[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,43 (m, 3H), 7,43 – 7,61 (m, 5H), 7,60 – 7,77 (m, 4H), 8,07 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 9,02 – 9,13 (m, 1H), 9,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 18:



Hợp chất của Ví dụ 18 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 334,2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,32 (s, 3H), 5,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,37 (m, 3H), 7,38 – 7,60 (m, 5H), 7,65 (ddd, *J* = 8,6, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

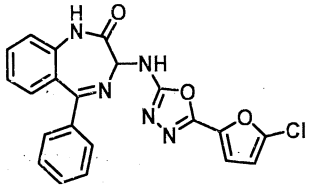
Ví dụ 19:



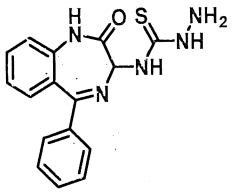
Hợp chất của Ví dụ 19 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 1 trong đó 5-(5-metylthiophen-

2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on được sử dụng thay thế cho 5-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on. ESI-MS *m/z*: 416,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,52(s, 3H), 5,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 3,6, 1,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,61 (m, 9H), 7,68 (m,1H), 9,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 20:

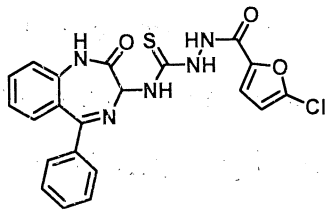


Ví dụ 20 bước a:



Khuấy dung dịch chứa (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (5,1 g, 20,3 mmol), 1,1'-thiocacbonyldiimidazol (5,4 g, 30,3 mmol) trong DMF (20 mL) trong 20 phút trước khi thêm hydrazinmonohydrat (2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước (x2). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (5 g, 76%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 326,1 $[M+H]^+$.

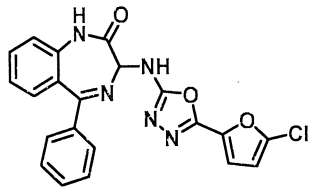
Ví dụ 20 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (100 mg, 0,3 mmol), axit 5-clofuran-2-carboxylic (54 mg, 0,4 mmol), HOBt (61 mg, 0,48 mmol) và EDCI (86 mg, 0,45 mmol) trong DMF (2 mL) trong 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng cột sắc ký C18 pha

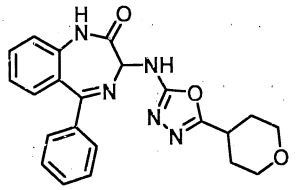
đảo ($MeCN:H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (110 mg, 80%). ESI-MS *m/z*: 454,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20 bước c:

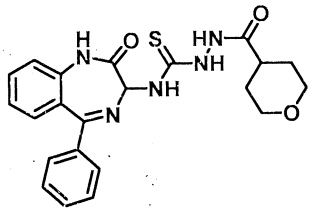


Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (110 mg, 0,24 mmol) và EDCI (70 mg, 0,36 mmol) trong DMF (5 mL) trong 30 phút ở 60 °C. Tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (27 mg, 27%). ESI-MS *m/z*: 420,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,39 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 7,62 – 7,72 (m, 1H), 9,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 21:

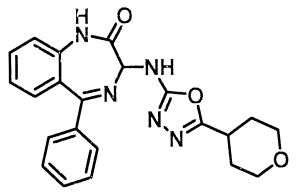


Ví dụ 21 bước a:



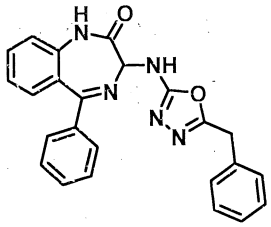
Khuấy dung dịch chứa (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (200 mg, 0,8 mmol), 1,1'-thiocacbonyldiimidazol (178 mg, 1,0 mmol) trong DMF (3 mL) trong 20 phút trước khi thêm tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit (159 mg, 1,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 438,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21 bước b:



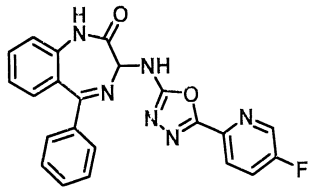
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (350 mg, 0,8 mmol) và EDCI (192 mg, 1,0 mmol) trong DMF (3 mL) trong 60 phút ở 60 °C. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (54 mg, 17%). ESI-MS *m/z*: 404,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69 (tdd, *J* = 13,2, 10,9, 5,5 Hz, 2H), 1,80 – 1,95 (m, 2H), 3,09 (tt, *J* = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,45 (td, *J* = 11,3, 2,3 Hz, 2H), 3,88 (dt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 2H), 5,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,21 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 22:



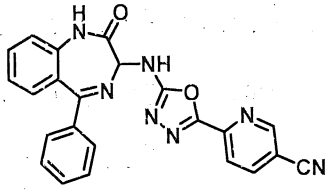
Hợp chất của Ví dụ 22 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 2-phenylaxetohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 410,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,11 (s, 2H), 5,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 8H), 7,43 – 7,57 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,5, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,85 – 11,02 (m, 1H).

Ví dụ 23:



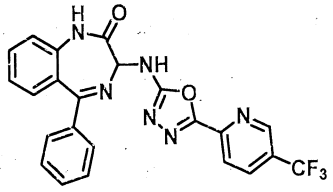
Hợp chất của Ví dụ 23 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-flopicolinic được sử dụng thay thế cho 5-clofuran-2-carboxylic ESI-MS *m/z*: 415,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,61 (m, 8H), 7,69 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 24:



Hợp chất của Ví dụ 24 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-xyanopicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 422,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,42 (m, 3H), 7,52 (dq, *J* = 12,0, 6,8, 5,5 Hz, 5H), 7,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 9,13 – 9,22 (m, 1H), 9,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H).

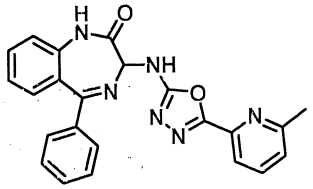
Ví dụ 25:



Hợp chất của Ví dụ 25 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-

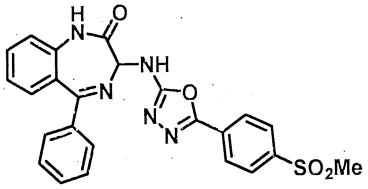
(triflometyl)picolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 465,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,41 (m, 3H), 7,39 – 7,60 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (m, 1H), 9,11 (m, 1H), 9,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 26:



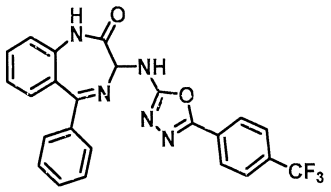
Hợp chất của Ví dụ 26 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-metylpicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 411,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 5,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,75 (m, 10H), 7,74 – 7,92 (m, 2H), 9,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 27:



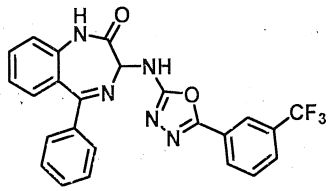
Hợp chất của Ví dụ 27 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 4-(metylsulfonyl)benzohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 474,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,21 (s, 1H), 7,23 – 7,43 (m, 3H), 7,43 – 7,61 (m, 5H), 7,69 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,02 – 8,19 (m, 4H), 9,37 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 28:



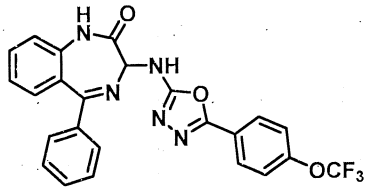
Hợp chất của Ví dụ 28 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(triflometyl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 464,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,20-7,60 (m, 8H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,90 – 8,00 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 2H), 9,34 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 29:



Hợp chất của Ví dụ 29 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-(triflometyl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 464,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 5H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 2H), 9,30-9,40 (d, J =11,6 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

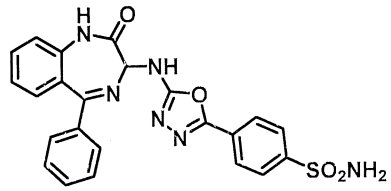
Ví dụ 30:



Hợp chất của Ví dụ 30 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(triflometoxy)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS

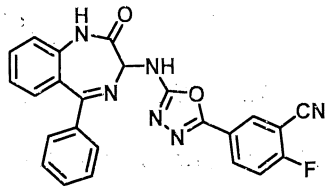
m/z: 480,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,61 (m, 11H), 7,67 (m, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 2H), 9,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 31:



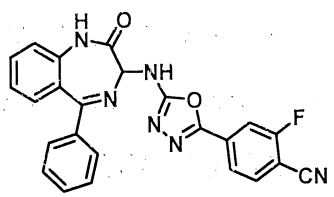
Hợp chất của Ví dụ 31 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-sulfamoylbenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 475,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (s, 1H), 7,20-7,80 (m, 12H), 7,90-8,10 (m, 4H), 9,20-9,60 (m, 1H).

Ví dụ 32:



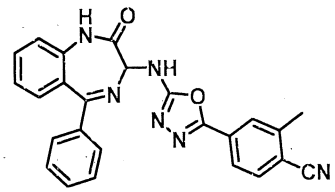
Hợp chất của Ví dụ 32 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-xyano-4-flobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 439,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,60 (m, 8H), 7,71 (dt, J = 14,3, 7,9 Hz, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 6,0, 2,3 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 33:



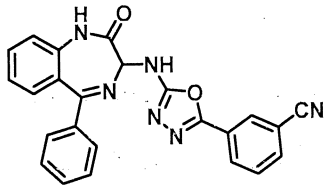
Hợp chất của Ví dụ 33 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-xyano-3-flobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 439,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (s, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 9H), 7,67 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,12 (dd, *J* = 8,1, 6,7 Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 34:



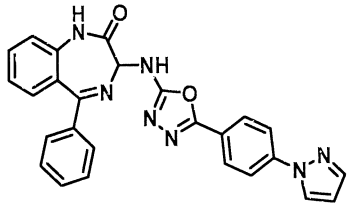
Hợp chất của Ví dụ 34 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-xyano-3-metylbenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 435,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,57 (s, 3H), 5,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,60 (m, 8 H), 7,62 – 7,81 (m, 2H), 7,87 – 8,00 (m, 2H), 9,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 35:



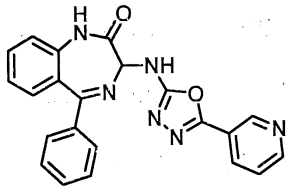
Hợp chất của Ví dụ 35 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-xyanobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 421,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (s, 1H), 7,25 – 7,33 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 2H), 7,43 – 7,60 (m, 5H), 7,69 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,20 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 36:



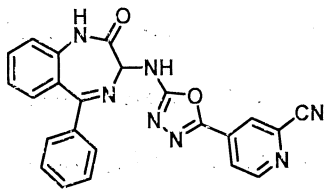
Hợp chất của Ví dụ 36 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 462,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,42 (m, 3H), 7,43 – 7,62 (m, 5H), 7,70 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 – 8,01 (m, 2H), 8,02 – 8,12 (m, 2H), 8,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 37:



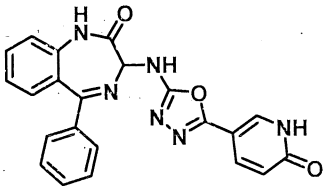
Hợp chất của Ví dụ 37 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit nicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 397,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,74 (m, 10H), 8,14 – 8,23 (m, 1H), 8,72 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 38:



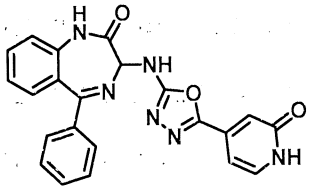
Hợp chất của Ví dụ 38 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-xyanoisonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 422,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,24 (s, 1H), 7,16 – 7,43 (m, 3H), 7,52 (hept, J = 7,6, 7,0 Hz, 5H), 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,50 (s, 0H), 8,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

Ví dụ 39:



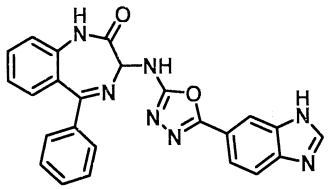
Hợp chất của Ví dụ 39 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 413,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,45 – 6,53 (m, 1H), 7,24 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,59 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,76 – 7,84 (m, 2H), 9,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

Ví dụ 40:



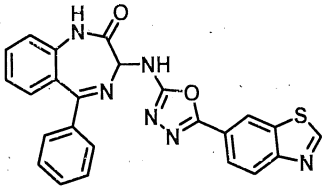
Hợp chất của Ví dụ 40 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 413,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (s, 1H), 6,53 – 6,63 (m, 2H), 7,24 – 7,40 (m, 3H), 7,42 – 7,59 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 11,39 (s, 2H).

Ví dụ 41:



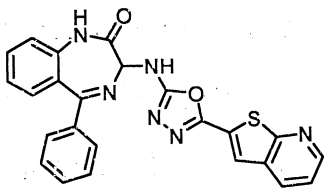
Hợp chất của Ví dụ 41 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1H-benzo[d]imidazol-6-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 436,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,17 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,40-7,60 (m, 5H), 7,60-7,85 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,06 (d, J =11,6 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 42:



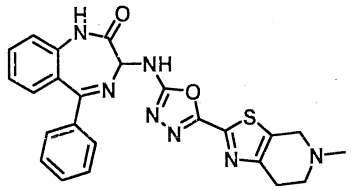
Hợp chất của Ví dụ 42 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit benzo[d]thiazol-6-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 453,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,62 (m, 9H), 7,70 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 43:



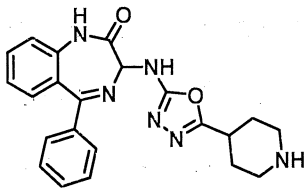
Hợp chất của Ví dụ 43 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit thieno[2,3-b]pyridin-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 453,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,53 (s, 2H), 5,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 9H), 7,68 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,92 – 8,01 (m, 2H), 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,33 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 44:



Hợp chất của Ví dụ 44 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 472,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,40 (s, 3H), 2,81 (dt, J = 28,9, 5,9 Hz, 4H), 3,68 (s, 2H), 5,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,60 (m, 8H), 7,65-7,70 (m, 1H), 9,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

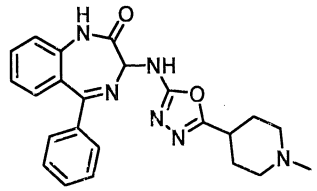
Ví dụ 45:



Hợp chất của Ví dụ 45 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó piperidin-4-carbohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 403,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75 – 1,93 (m, 2H), 2,04 – 2,18 (m, 2H), 3,04 (q, J = 11,2 Hz, 2H), 3,20 (tt, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 13,2 Hz,

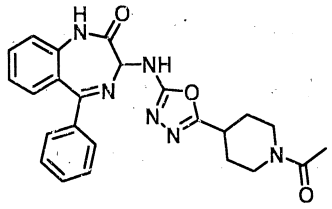
2H), 5,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 46:



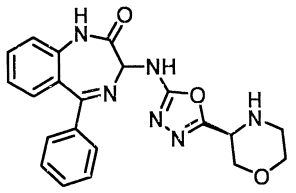
Hợp chất của Ví dụ 46 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1-metylpiperidin-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 417,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,58 – 1,76 (m, 2H), 1,85 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 2,11 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,77 (td, J = 10,9, 5,3 Hz, 3H), 5,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 47:



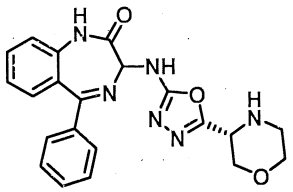
Hợp chất của Ví dụ 47 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 1-axetylpiperidin-4-carbohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS m/z: 445,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26-1,26 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 4H), 2,72 – 2,88 (m, 1H), 3,03 – 3,28 (m, 2H), 4,25 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dtd, J = 15,2, 7,9, 5,4 Hz, 2H), 7,40 – 7,61 (m, 4H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 48:



Hợp chất của Ví dụ 48 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit (S)-4-(tert-butoxycacbonyl)morpholin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. Hòa tan chất trung gian được bảo vệ bằng nhóm Boc (126 mg, 0,5 mmol) trong DCM (20 mL) và sau đó thêm HCl (khí) dioxan bão hoà (10 mL) vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm K_2CO_3 rắn vào để trung hòa HCl, và lọc bỏ chất rắn. Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn tạo thành bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (49 mg, 48%). ESI-MS *m/z*: 405,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,70 – 2,81 (m, 1H), 2,83 – 2,95 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 8,3, 3,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,38 (m, 3H), 7,41 – 7,58 (m, 5H), 7,66 (m, 1H), 8,86 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

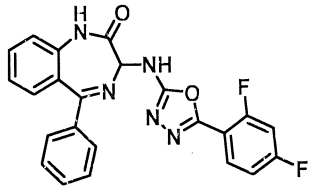
Ví dụ 49:



Hợp chất của Ví dụ 49 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit (R)-4-(tert-butoxycacbonyl)morpholin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. Khử bảo vệ chất trung gian được bảo vệ bằng nhóm Boc bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 48. ESI-MS *m/z*: 405,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,66 – 2,81 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,41 – 3,71 (m, 3H), 3,79 – 3,90 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 3H), 7,38

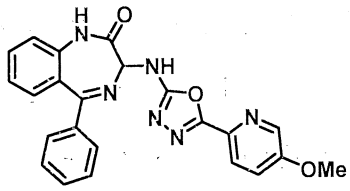
– 7,58 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 8,45(S, 0,23H), 8,79 – 8,89 (m, 1H), 10,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Ví dụ 50:



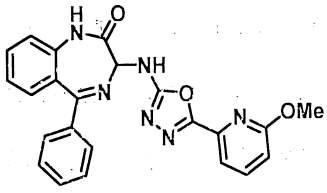
Hợp chất của Ví dụ 50 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2,4-diflobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 432,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,61 (m, 10H), 7,61 – 7,77 (m, 1H), 7,92 (td, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 51:



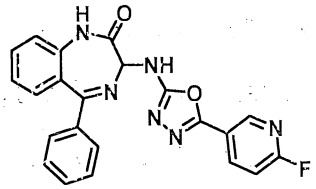
Hợp chất của Ví dụ 51 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-metoxypicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 427,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3H), 5,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,61 (m, 9H), 7,68 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 52:



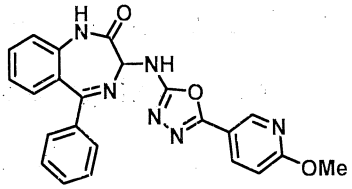
Hợp chất của Ví dụ 52 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-metoxypicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 427,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3H), 5,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,73 (m, 10H), 7,87 (dd, *J* = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 9,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 53:



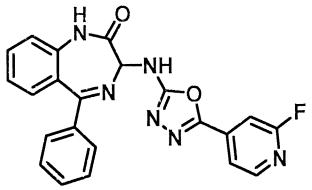
Hợp chất của Ví dụ 53 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-flonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 415,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 9H), 7,67 (m, 1H), 8,21(s, 0,518H), 8,37 (m, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 54:



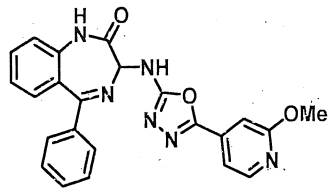
Hợp chất của Ví dụ 54 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-metoxynicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 427,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 3H), 5,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 8H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 55:



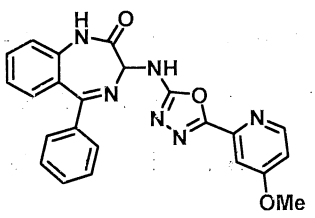
Hợp chất của Ví dụ 55 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-floisonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 415,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (s, 1H), 7,22 – 7,76 (m, 11H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H). 9,48 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 56:



Hợp chất của Ví dụ 56 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-metoxyisonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 427,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3H), 5,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 9H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

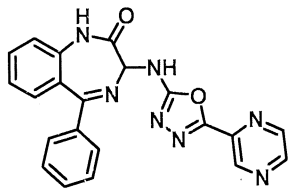
Ví dụ 57:



Hợp chất của Ví dụ 57 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-metoxypicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*:

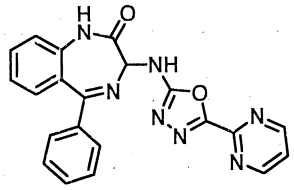
427,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3H), 5,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 5,8, 2,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 9H), 7,68 (m, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 9,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,97 – 11,04 (m, 1H).

Ví dụ 58:



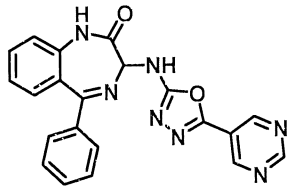
Hợp chất của Ví dụ 58 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit pyrazin-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 8H), 7,67 (m, 1H), 8,72 – 8,82 (m, 2H), 9,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 59:



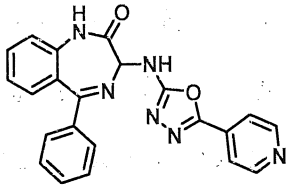
Hợp chất của Ví dụ 59 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit pyrimidin-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,43 (m, 3H), 7,43 – 7,62 (m, 5H), 7,60 – 7,77 (m, 2H), 8,98 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 9,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 60:



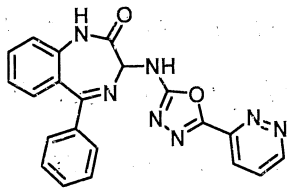
Hợp chất của Ví dụ 60 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit pyrimidin-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 398,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 8H), 7,67 (m, 1H), 9,17 (s, 2H), 9,35 (d, J = 19,3 Hz, 2H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 61:



Hợp chất của Ví dụ 61 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit isonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 397,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,61 (m, 8H), 7,63 – 7,80 (m, 3H), 8,73 – 8,88 (m, 2H), 9,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

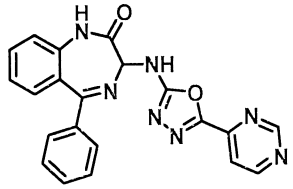
Ví dụ 62:



Hợp chất của Ví dụ 62 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit pyridazin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,43 (m, 3H), 7,43 – 7,62 (m, 5H), 7,70 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 5,0 Hz, 1H),

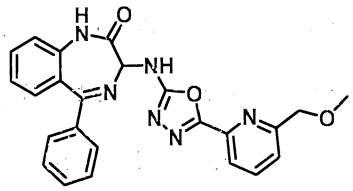
8,25 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 9,36 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 9,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ví dụ 63:



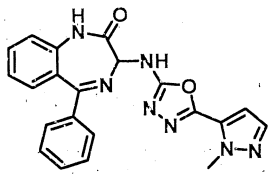
Hợp chất của Ví dụ 63 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit pyrimidin-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 398,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,23 (s, 1H), 7,24 – 7,62 (m, 8H), 7,69 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 64:



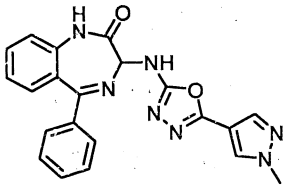
Hợp chất của Ví dụ 64 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-(metoxymetyl)picolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 441,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,40 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 5,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 10H), 7,68 (m, 1H), 7,86 – 8,05 (m, 2H), 9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 65:



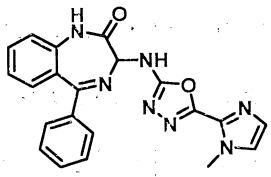
Hợp chất của Ví dụ 65 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,11 (s, 3H), 5,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,74 (m, 10H), 9,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 66:



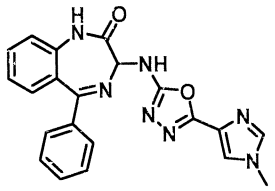
Hợp chất của Ví dụ 66 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 400,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,92 (s, 3H), 5,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,60 (m, 8H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 67:



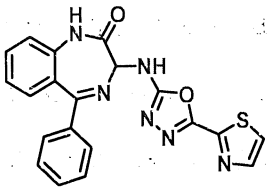
Hợp chất của Ví dụ 67 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1-metyl-1H-imidazol-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 400,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,92 (s, 3H), 5,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 9H), 7,67 (m, 1H), 9,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 68:



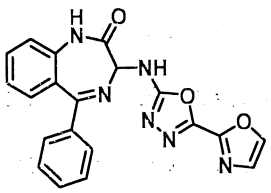
Hợp chất của Ví dụ 68 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 400,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,72 (s, 3H), 5,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 8H), 7,60 – 7,79 (m, 3H), 8,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 69:



Hợp chất của Ví dụ 69 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit thiazol-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 403,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,20 (s, 1H), 7,23 – 7,61 (m, 8H), 7,69 (m,1H), 7,99 – 8,15 (m, 2H), 9,50 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

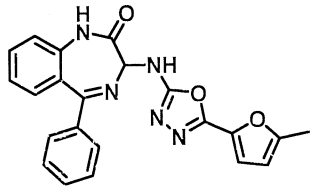
Ví dụ 70:



Hợp chất của Ví dụ 70 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit oxazol-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 387,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,34 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 8,3 Hz,

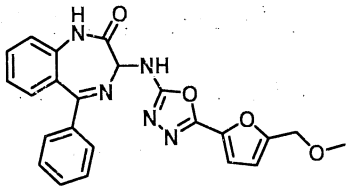
1H), 7,22 – 7,62 (m, 10H), 7,69 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 71:



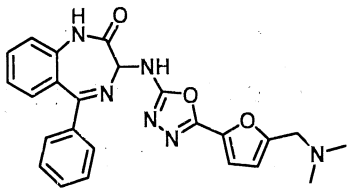
Hợp chất của Ví dụ 71 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-metylfuran-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 400,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,39 (s, 3H), 5,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,61 (m, 8H), 7,68 (m, 1H), 9,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 72:



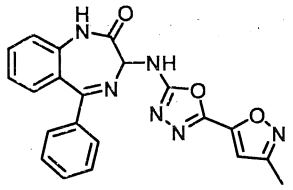
Hợp chất của Ví dụ 72 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-(metoxymetyl)furan-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 430,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,28 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 6,68 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 8H), 7,67 (m, 1H), 9,26 (s, 2H).

Ví dụ 73:



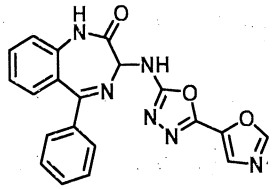
Hợp chất của Ví dụ 73 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-((dimetylamino)metyl)furan-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 443,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,79 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,60 (m, 8H), 7,61 – 7,74 (m, 1H), 9,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 74:



Hợp chất của Ví dụ 74 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-metylisoxazol-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 401,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 3H), 5,16 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 7,43-7,56 (m, 5H), 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).

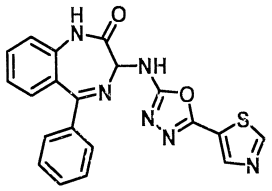
Ví dụ 75:



Hợp chất của Ví dụ 75 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit oxazol-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 387,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,43 (m, 3H),

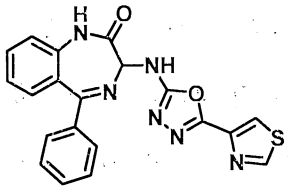
7,43 – 7,63 (m, 5H), 7,69 (td, *J* = 7,7, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 76:



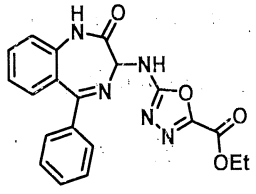
Hợp chất của Ví dụ 76 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit thiazol-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 403,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 8H), 7,66 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 77:



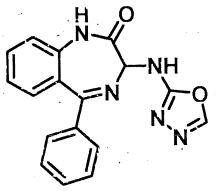
Hợp chất của Ví dụ 77 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit thiazol-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 403,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,61 (m, 5H), 7,69 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 78:

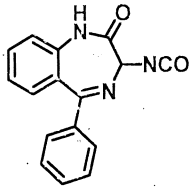


Hợp chất của Ví dụ 78 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-etoxy-2-oxoaxetic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 392,21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,60 (m, 5H), 7,64-7,70 (m, 1H), 9,70 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ví dụ 79:

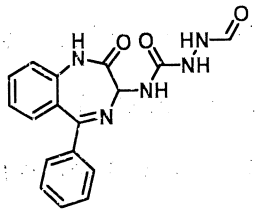


Ví dụ 79 bước a:



Khuấy dung dịch chứa (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (300mg, 1,195mmol), BTC (116,7mg, 0,394mmol) và bão hòa $NaHCO_3$ (3mL) trong DCM (10 mL) trong 30 phút ở 0°C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng DCM (x2). Làm khô lớp hữu cơ, cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu da cam (331mg, 100%) chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 278,1 $[M+H]^+$.

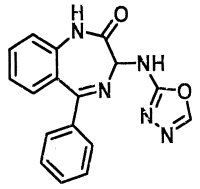
Ví dụ 79 bước b:



Khuấy dung dịch chứa isoxyanat thu được từ bước a (331 mg, 1,20 mmol), formylhydrazin (108 mg, 1,79 mmol) và DIPEA (1 mL) trong DMF (5 mL) trong 2 giờ.

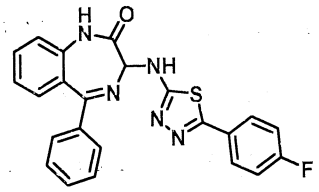
Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (220 mg, 55%). ESI-MS *m/z*: 338,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 79 bước c:

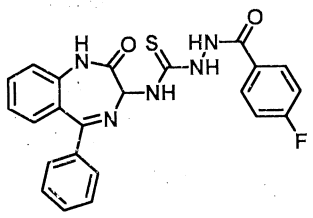


Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (190 mg, 0,56 mmol), PPh_3 (443 mg, 1,69 mmol), CCl_4 (0,4 mL), và TEA (0,5 mL) trong MeCN (5 mL) trong 30 phút. Thêm nước vào và chiết pha nước bằng EtOAc (x2) và làm khô các chất hữu cơ (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng (12 mg, 7%). ESI-MS *m/z*: 320,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 – 7,78 (m, 9H), 8,57 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 80:



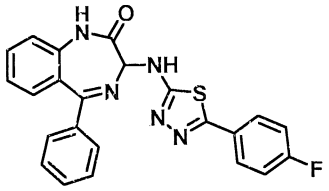
Ví dụ 80 bước a:



Hợp chất của Ví dụ 80 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-flobenzoic

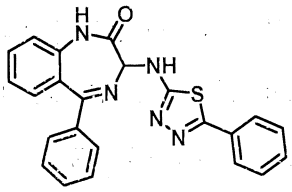
được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. Hợp chất nêu tại đề mục này cũng có thể được sử dụng để điều chế Ví dụ 7.

Ví dụ 80 bước b:



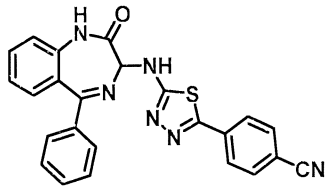
Thêm TEA (0,28 mL, 2,0 mmol) và sau đó TsCl (229 mg, 1,2 mmol) vào dung dịch NMP (3 mL) chứa 2-(4-flobenzoyl)-N-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)hydrazin-1-carbothioamit (447 mg, 1,0 mmol), được điều chế trong bước a. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm DCM vào và rửa hỗn hợp này bằng nước và nước muối. Làm khô pha hữu cơ (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (142 mg, 33%). ESI-MS *m/z*: 430,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,39 (m, 5H), 7,44 – 7,55 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 9,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 81:



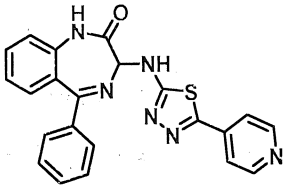
Hợp chất của Ví dụ 81 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 80 trong đó axit benzoic được sử dụng thay thế cho axit 4-flobenzoic. ESI-MS *m/z*: 412,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 19,8, 7,9 Hz, 3H), 7,42 – 7,64 (m, 8H), 7,63 – 7;74 (m, 1H), 7,73 – 7,94 (m, 2H), 9,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 82:



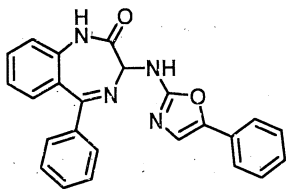
Hợp chất của Ví dụ 82 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 80 trong đó axit 4-xyanobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 4-flobenzoic. ESI-MS *m/z*: 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD3OD: CDCl3= 2: 1) δ 5,46 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,75-7,95 (m, 2H), 7,95-8,10 (m, 2H).

Ví dụ 83:

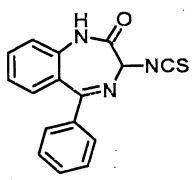


Hợp chất của Ví dụ 83 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 80 trong đó axit isonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 4-flobenzoic. ESI-MS *m/z*: 413,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,46 (m, 5H), 7,47 – 7,62 (m, 5H), 7,63 – 7,79 (m, 3H), 8,63 – 8,72 (m, 2H), 9,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 84:

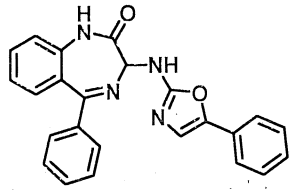


Ví dụ 84 bước a:



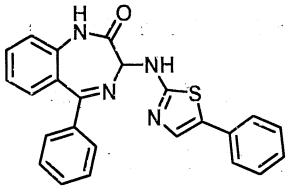
Thêm di(1H-imidazol-1-yl)metanthion (178 mg, 1,0 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (251 mg, 1,0 mmol) trong DCM (20 mL). Bỏ bể lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm nước vào hỗn hợp này và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bọt màu vàng (320 mg), bọt này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 294,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 84 bước b:

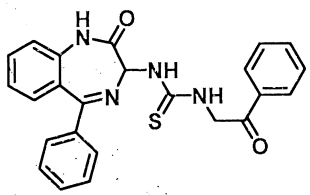


Thêm 2-azido-1-phenyletanon (161 mg, 1,0 mmol) và PPh_3 (262 mg, 1,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (293 mg, 1,0 mmol) trong dioxan (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90 °C trong 30 phút trong môi trường khí N_2. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 5%). ESI-MS *m/z*: 395,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 – 7,31 (m, 3H), 7,31 – 7,58 (m, 11H), 7,66 (m, 1H), 8,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,83 – 11,08 (m, 1H).

Ví dụ 85:

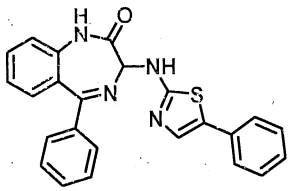


Ví dụ 85 bước a:



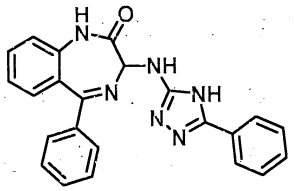
Thêm di(1H-imidazol-1-yl)metanthion (214 mg, 1,2 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (251 mg, 1,0 mmol) trong DMF (5 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm 2-amino-1-phenyletanon ở dạng muối HCl (342 mg, 2,0 mmol) và TEA (303 mg, 3,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (180 mg, 42%). ESI-MS *m/z*: 429,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 85 bước b:

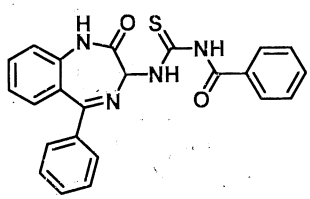


Thêm 50 mg H_2SO_4 (98%) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (80 mg, 0,18 mmol) trong 5 mL DCM. Sau khi khuấy trong 30 phút, pha loãng hỗn hợp bằng DCM và rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (35 mg, 46%). ESI-MS *m/z*: 411,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,59 (m, 14H), 7,66 (m, 1H), 8,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 86:

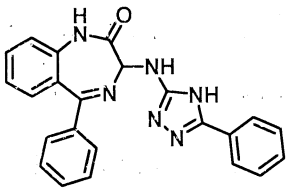


Ví dụ 86 bước a:



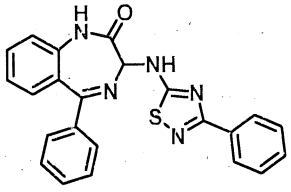
Khuấy dung dịch chứa (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (200 mg, 0,80 mmol), benzoyl isothioxyanat (0,11 mL, 0,80 mmol) trong DCM (10 mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (silic dioxit, ete dầu mỏ:EtOAc) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (390 mg, 100%). ESI-MS *m/z*: 415,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86 bước b:



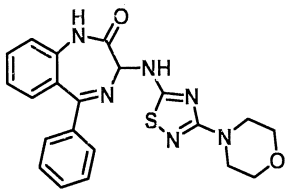
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (300 mg, 0,73 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (0,1mL) trong EtOH (5 mL) trong 3 giờ ở 60 °C. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (x4), làm khô (Na_2SO_4), và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu hồng (30 mg, 10%). ESI-MS *m/z*: 395,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,72 (m, 13H), 7,78 – 7,88 (m, 2H), 8,37(s, 0,185H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 87:

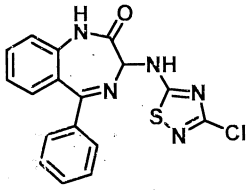


Cho (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (141 mg, 0,56 mmol), 5-clo-3-phenyl-1,2,4-thiadiazol (100 mg, 0,51 mmol), và TEA (0,14 mL, 1,02 mmol) trong DMF (2,5 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 70 °C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế thông qua sắc ký cột (silic dioxit, các hexan:EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục này (35 mg, 15%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ESI-MS *m/z*: 412,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 88:

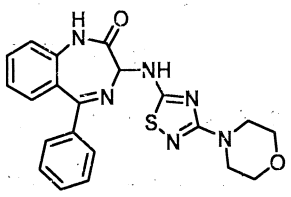


Ví dụ 88 bước a:



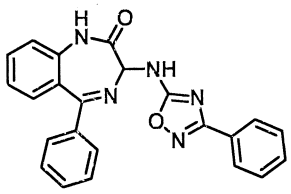
Cho (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (324 mg, 1,29 mmol), 3,5-diclo-1,2,4-thiadiazol (200 mg, 1,29 mmol), và Et_3N (0,36 mL, 2,58 mmol) trong DMF (5 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 40 °C trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế thông qua sắc ký cột (silic dioxit, các hexan: EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục này (190 mg, 40%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 370,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 88 bước b:



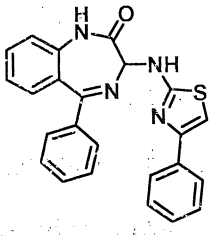
Cho hợp chất thu được từ bước a (35 mg, 0,10 mmol) và morpholin (0,16 mL, 1,9 mmol) trong dioxan (0,75 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 80 °C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế thông qua sắc ký cột (silic dioxit, các hexan: EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục này (17 mg, 43%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 89:

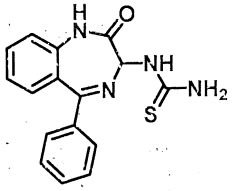


Hợp chất của Ví dụ 89 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 87 trong đó 5-clo-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol được sử dụng thay thế cho 5-clo-3-phenyl-1,2,4-thiadiazol. ESI-MS *m/z*: 396,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90:

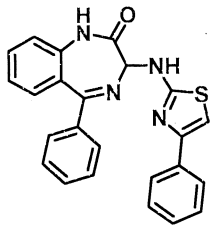


Ví dụ 90 bước a:



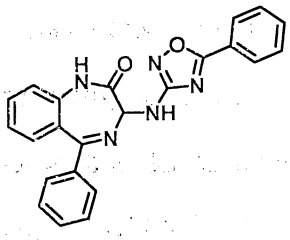
Thêm di(1H-imidazol-1-yl)metanthion rắn (196 mg, 1,1 mmol) vào (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (251 mg, 1,0 mmol) trong DMF (30 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm NH_4Cl (1,6 g, 30 mmol) rắn và TEA (5,1 g, 50 mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết bằng EtOAc (x3). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu nâu (250 mg, 81%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z*: 311,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90 bước b:

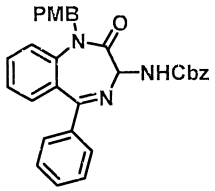


Thêm dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (248 mg, 0,8 mmol) vào 2-bromo-1-phenyletanon (158 mg, 0,8 mmol) và AcOK (94 mg, 0,96 mmol) trong EtOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 80 °C, sau đó rót hỗn hợp này vào nước. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc(x3), và làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), cô, và tinh chế phần cặn tạo thành bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (142 mg, 43%). ESI-MS *m/z*: 411,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 – 7,60 (m, 12H), 7,63 – 7,75 (m, 3H), 8,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 91:

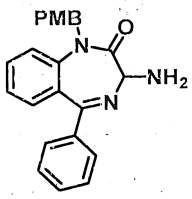


Ví dụ 91 bước a:



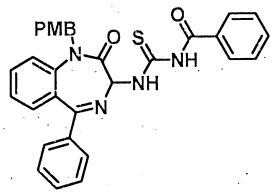
Gia nhiệt dung dịch chứa (*Z*)-benzyl 2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-ylcarbamat (6,0 g, 7,8 mmol; thu được Ví dụ 1 bước c), PMBCl (3,7 g, 23,4 mmol) và K_2CO_3 (4,3 g, 31,2 mmol) trong DMF (100 mL) đến 50 °C qua đêm. Rót dung dịch này vào nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, ete dầu mỏ:EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (5,0 g, 64%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 506,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91 bước b:



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (5,8 g, 11,5 mmol) trong HBr 48%/AcOH (50 mL) đến 70 °C trong 30 phút. Thêm ete vào dung dịch này và thu gom chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Thêm chất rắn thu gom được vào $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (silic dioxit, DCM:MeOH) thu được 3-amino-1-(4-metoxybenzyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (2,4 g, 56%) ở dạng bọt màu vàng. ESI-MS *m/z*: 372,2 $[M+H]^+$.

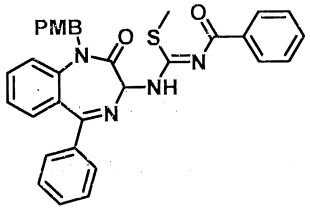
Ví dụ 91 bước c:



Khuấy dung dịch chứa (Z)-3-amino-1-(4-metoxybenzyl)-5-phenyl-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2(3H)-on, thu được từ bước b, (185 mg, 0,5 mmol) và benzoyl

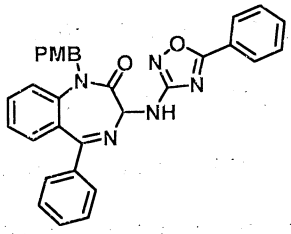
isothioxyanat (82 mg, 0,5 mmol) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (155 mg, 58%). ESI-MS *m/z*: 535,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91 bước d:



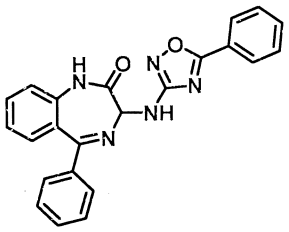
Thêm NaH rắn (15 mg, 0,58 mmol) vào hợp chất thu được từ bước c (155 mg, 0,29 mmol) trong THF (20 ml) ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm MeI nguyên chất (82 mg, 0,58 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi và chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 549,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91 bước e:



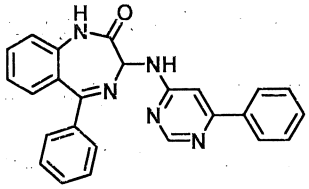
Hòa tan hợp chất thô thu được từ bước d trong etanol (5 mL). Thêm hydroxylamin hydroclorua (40 mg, 0,58 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này ở 75 °C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp thu được trong chân không và thêm nước vào. Lọc bỏ kết tủa tạo thành thu được hợp chất mong muốn (100 mg, 67%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS *m/z*: 516,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91 bước f:

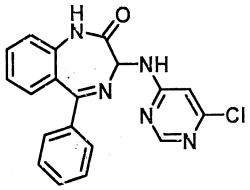


Thêm CAN (153 mg, 0,28 mmol) vào hợp chất thu được từ bước e (100 mg, 0,19 mmol) trong MeCN (10 mL) và nước (10 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng 20 mL EtOAc, rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (27 mg, 19%). ESI-MS *m/z*: 396,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,80 (m, 12H), 7,93 – 8,14 (m, 3H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 92:

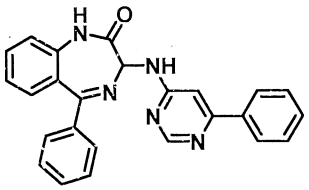


Ví dụ 92 bước a:



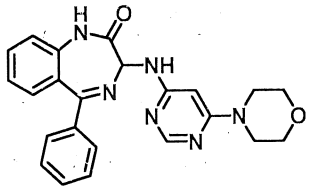
Thêm 4,6-diclopyrimidin (1,2 g, 2,0 mmol) và DIPEA (1,3 g, 2,5 mmol) vào dung dịch chứa *Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (1,0 g, 4,0 mmol) trong ^{i}PrOH (60 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ ở 90 °C. Cô hỗn hợp phản ứng và nghiền thành bột phần cặn với Et_2O (20 mL) và H_2O (3 mL), và làm khô trong chân không thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (800 mg, 55%). ESI-MS *m/z*: 364,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92 bước b:



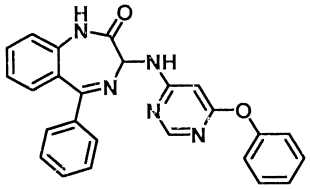
Thêm axit phenylboronic (73,2 mg,0,60 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (20 mg,0,03 mmol) và KF (174 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (109 mg, 0,30 mmol) trong dioxan (4 mL) và H_2O (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 100°C trong lò vi sóng trong 1 giờ. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (22 mg, 18%). ESI-MS *m/z*: 406,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,61 (m, 12H), 7,68 (m, 1H), 7,96 – 8,11 (m, 2H), 8,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,90 – 10,97 (m, 1H).

Ví dụ 93:



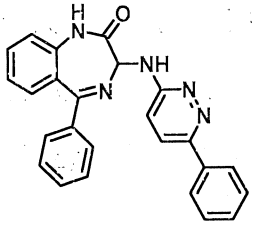
Thêm K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmol) và morpholin (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất từ Ví dụ 92 bước a (182 mg, 0,5 mmol) trong DMF (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 140°C trong 1 giờ trong lò vi sóng, sau đó rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng EtOAc(x3). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (63 mg, 30%). ESI-MS *m/z*: 415,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43 (m, 4H), 3,68 (dd, J = 5,8, 3,9 Hz, 4H), 5,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,05 – 6,12 (m, 1H), 7,20 – 7,60 (m, 8H), 7,66 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 94:

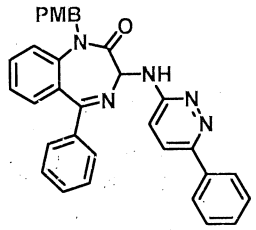


Thêm K_2CO_3 (414 mg, 3,0 mmol) và phenol (282 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất từ Ví dụ 92 bước a (182 mg, 0,5 mmol) trong DMF (6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong 3 giờ ở 130 °C trong lò vi sóng. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 10%). ESI-MS *m/z*: 415,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,56 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,10 – 7,37 (m, 6H), 7,37 – 7,57 (m, 7H), 7,64 (m,1H), 8,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 95:



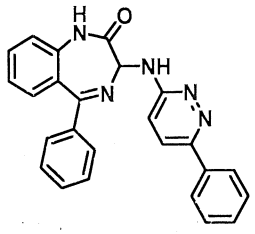
Ví dụ 95 bước a:



Khuấy dung dịch chứa 3-amino-1-(4-metoxybenzyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on, từ Ví dụ 91 bước b, (500 mg, 1,35 mmol), 3-clo-6-phenylpyridazin (257 mg, 1,35 mmol), Brettphos (72 mg, 0,14 mmol) và K_2CO_3 (372 mg, 2,70 mmol) trong *t*-BuOH (5 mL) trong môi trường khí nitơ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung chất tiền xúc tác Brettphos thế hệ 3 (122 mg, 0,14 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở 90 °C. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước (x2), làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo

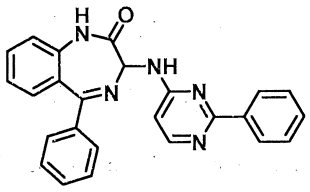
(MeCN:H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (100 mg, 14%). ESI-MS *m/z*: 526,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 95 bước b:

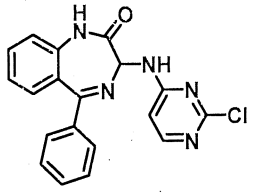


Thêm $AlCl_3$ (220 mg, 1,65mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (87 mg, 0,17 mmol) trong anisol (5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở 70 °C. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (31 mg, 47%). ESI-MS *m/z*: 406,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 5,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,70 (m, 13H), 7,91 – 7,98 (m, 3H), 8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ví dụ 96:



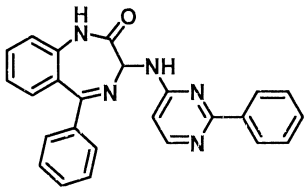
Ví dụ 96 bước a:



Gia nhiệt dung dịch chứa *Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (500 mg, 2,0 mmol), 2,4-diclopyrimidin (600 mg, 4,0 mmol), DIEA (1,5 ml, 9,0 mmol) trong ^{i}PrOH (60 mL) đến 90 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng DCM, và rửa bằng nước (x2). Làm khô lớp hữu cơ

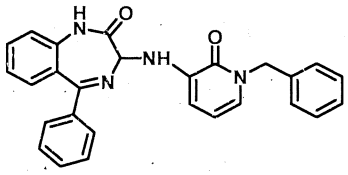
(Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu be (530 mg, 41%). ESI-MS *m/z*: 364,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 96 bước b:

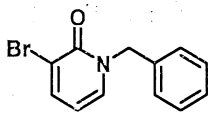


Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (200 mg, 0,55 mmol), axit phenylboronic (300 mg, 2,46 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (80 mg, 0,06 mmol), KF(500 mg, 8,2 mmol), trong H_2O (1 mL) và 1,4-dioxan (5 mL) đến 100 °C trong lò vi sóng trong 1,5 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (26 mg, 11%). ESI-MS *m/z*: 406,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 5,80 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,28 – 7,58 (m, 21H), 7,70 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,6 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 8,25 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H).

Ví dụ 97:

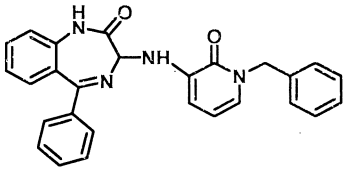


Ví dụ 97 bước a:



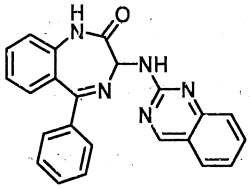
Khuấy dung dịch chứa 3-bromo-2-hydroxypyridin (2,0 g, 12 mmol), benzyl bromua (1,9 g, 12 mmol), và K_2CO_3 (4,9 g, 36 mmol) trong DMF (100 mL) trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, ete dầu mỏ:EtOAc) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (3 g, 95%). ESI-MS *m/z*: 264,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 97 bước b:



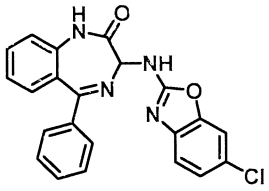
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (87 mg, 0,33 mmol), *Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (100 mg, 0,40 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol), và $CsCO_3$ (220 mg, 0,66 mmol) trong DMF (5 mL) trong 5 giờ ở 120 °C. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp này bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (5 mg, 4%). ESI-MS *m/z*: 435,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,56 – 7,21 (m, 14H), 7,12 (dd, *J* = 5,9, 2,6 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,20 – 6,07 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H).

Ví dụ 98:



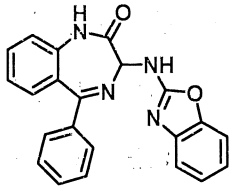
Thêm 2-cloquinazolin (164 mg, 1,0 mmol) và TsOH (1,0 mmol) vào dung dịch chứa *Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (502 mg, 2,0 mmol) trong ^{i}PrOH(20 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 24 giờ ở 80°C. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (17 mg, 4%). ESI-MS *m/z*: 445,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,59 (m, 10H), 7,59 – 7,80 (m, 3H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ví dụ 99:



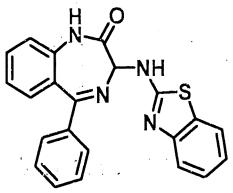
Thêm 2,6-diclobenzo[d]oxazol (449 mg, 2,4 mmol) và TEA (404 mg, 2 mmol) vào dung dịch chứa *Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (502 mg, 2,0 mmol) trong DMF(8 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 1 giờ, sau đó rót vào nước. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (x3), làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (500 mg, 62%). ESI-MS *m/z*: 403,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 – 7,76 (m, 12H), 9,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 100:



Hợp chất của Ví dụ 100 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 99 trong đó 2-clobenzo[*d*]oxazol được sử dụng thay thế cho 2,6-diclobenzo[*d*]oxazol. ESI-MS *m/z*: 369,1 $[M+H]^+$.

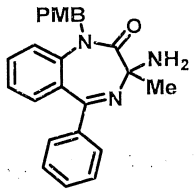
Ví dụ 101:



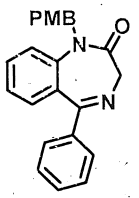
Thêm 1-iodo-2-isothioxyanatobenzen (46 mg, 0,3 mmol), $^nBu_4NBr$ (91 mg, 0,3 mmol), và CuBr (7 mg,0,05 mmol) vào dung dịch chứa *Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (50 mg, 0,2 mmol) trong DMSO (1 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở 60 °C trong 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế thu

được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (12 mg, 17%). ESI-MS *m/z*: 385,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,14 – 7,61 (m, 10H), 7,64 – 7,77 (m, 2H), 9,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 102:

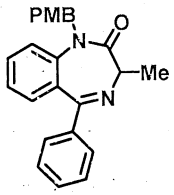


Ví dụ 102 bước a:



Thêm 5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (1,05 g, 4,4 mmol) và DMF (40 mL) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL và làm nguội đến 0°C. Xử lý hỗn hợp phản ứng này với NaH 60% trong dầu (213 mg, 5,3 mmol), khuấy trong 20 phút, để ấm đến nhiệt độ trong phòng, xử lý với PMB-Cl (0,72 mL, 5,3 mmol) và khuấy trong 3,5 giờ. Làm nguội phản ứng đến 0°C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL), pha loãng bằng etyl axetat-MTBE (100 mL) và lọc. Rửa dịch lọc bằng H_2O (3 x 30 mL) và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi đến khi khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silic dioxit, các hexan:EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục này (1,262 g) ở dạng chất rắn không màu. ESI MS *m/z* = 357,16 $[M+H]^+$.

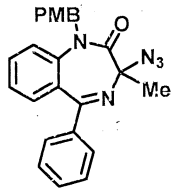
Ví dụ 102 bước b:



Thêm hợp chất thu được từ bước a (0,569 g, 1,0 đương lượng, 1,6 mmol) và THF (8 mL) vào bình cầu đáy tròn dung tích 25 mL và làm nguội đến -65°C. Xử lý hỗn hợp phản ứng này với t-BuOK (1,68 mL, 1M trong THF, 1,7 mmol) và khuấy trong 30 phút.

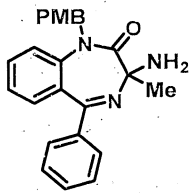
Thêm metyl iođua (0,109 mL, 1,8 mmol) trong THF (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng qua ống thông, để ấm từ từ lên đến 2°C trong 1,5 giờ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Làm nguội phản ứng đến 0°C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (2 mL), pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng H_2O và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi đến khi khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silic dioxit, các hexan:axeton) thu được hợp chất nêu tại đề mục này (519,6 mg) ở dạng chất rắn không màu. ESI MS *m/z* = 371,17 $[M+H]^+$.

Ví dụ 102 bước c:



Thêm vào hợp chất thu được từ bước b (0,1 g, 1,0 đương lượng, 0,27 mmol), DME (6 mL)-THF (1 mL), HMPA (0,28 mL, 1,62 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 25-mL và làm nguội đến -40 °C. Xử lý hỗn hợp phản ứng này với KHMDS (mL, 0,5M trong toluen, 1,08 mmol) và khuấy trong 100 phút. Sau đó, thêm trisyl azit (570 mg, 1,84 mmol) trong THF (1,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng qua ống thông và khuấy trong 2 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng này với AcOH (0,28 mL, 4,86 mmol) và để ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng trong 100 phút. Sau đó, pha loãng phản ứng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, H_2O và nước muối. Làm khô trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi đến khi khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silic dioxit, các hexan:axeton) thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn không màu (độ tinh khiết ~60%). ESI MS *m/z* = 412,17 $[M+H]^+$.

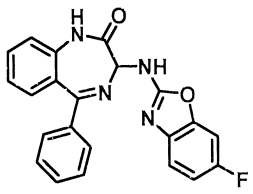
Ví dụ 102 bước d:



Thêm PPh_3 (200 mg, 0,76 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất thu được từ bước c (62 mg, độ tinh khiết ~60%) và H_2O (1 giọt) trong THF (0,9 mL), gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silic dioxit,

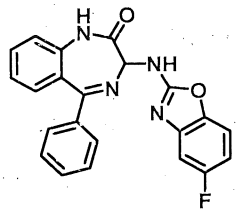
DCM:MeOH) thu được hợp chất nêu tại đề mục này (14 mg) ở dạng chất rắn không màu. ESI MS *m/z* = 386,19 $[M+H]^+$.

Ví dụ 103:



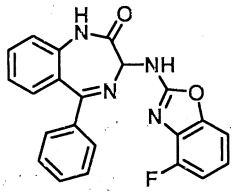
Hợp chất của Ví dụ 103 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 99 trong đó 2-clo-6-flobenzo[*d*]oxazol được sử dụng thay thế cho 2,6-diclobenzo[*d*]oxazol. ESI-MS *m/z*: 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 104:



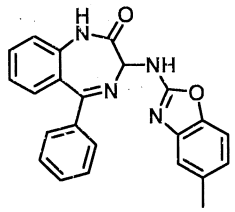
Hợp chất của Ví dụ 104 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 99 trong đó 2-clo-5-flobenzo[*d*]oxazol được sử dụng thay thế cho 2,6-diclobenzo[*d*]oxazol. ESI-MS *m/z*: 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 105:



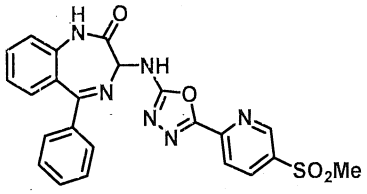
Hợp chất của Ví dụ 105 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 99 trong đó 2-clo-4-flobenzo[*d*]oxazol được sử dụng thay thế cho 2,6-diclobenzo[*d*]oxazol. ESI-MS *m/z*: 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106:



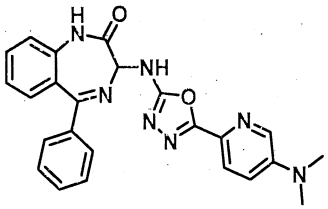
Hợp chất của Ví dụ 106 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 99 trong đó 2-clo-5-metylbenzo[*d*]oxazol được sử dụng thay thế cho 2,6-diclobenzo[*d*]oxazol. ESI-MS *m/z*: 383,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 107:



Hợp chất của Ví dụ 107 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-(metylsulfonyl)picolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 475,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41 (s, 3H), 5,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,42 (m, 2H), 7,43 – 7,59 (m, 6H), 7,70 (td, J = 7,7, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

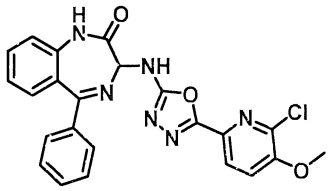
Ví dụ 108:



Hợp chất của Ví dụ 108 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-(dimetylamino)picolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 440,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (s, 6H), 5,14 (d, J = 8,6 Hz,

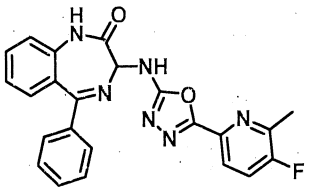
1H), 7,18 (m, 1H), 7,23 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,57 (m, 5H), 7,62 – 7,79 (m, 2H), 8,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 109:



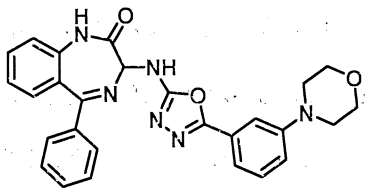
Hợp chất của Ví dụ 109 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-clo-5-metoxypicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 461,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,97 (s, 3H), 5,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,42 – 7,57 (m, 5H), 7,61 – 7,79 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 110:



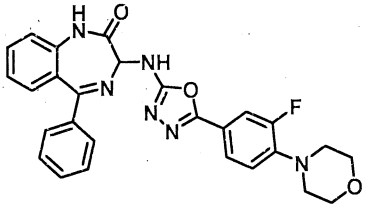
Hợp chất của Ví dụ 110 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-flo-axit 6-metylpicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 429,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,50 (s, 3H), 5,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,41 (m, 3H), 7,42 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 111:



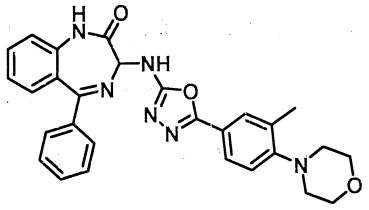
Hợp chất của Ví dụ 111 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 481,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,15 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,75 (dd, *J* = 6,0, 3,6 Hz, 4H), 5,10 – 5,19 (m, 1H), 7,08 – 7,73 (m, 14H), 7,82 (s, 1H), 8,99 – 9,09 (m, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 112:



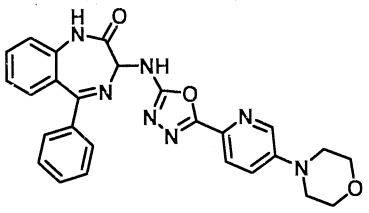
Hợp chất của Ví dụ 112 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-flo-4-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 499,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,11 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,75 (dd, *J* = 6,0, 3,3 Hz, 4H), 5,10 – 5,17 (m, 1H), 7,12 – 7,40 (m, 4H), 7,41 – 7,73 (m, 8H), 9,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 113:



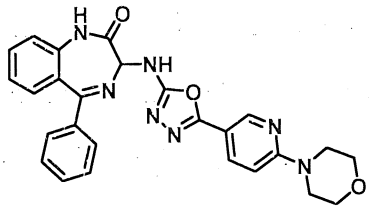
Hợp chất của Ví dụ 113 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-metyl-4-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 440,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,33 (s, 3H), 2,81 – 2,99 (m, 4H), 3,71 – 3,84 (m, 4H), 5,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,39 (m, 3H), 7,43 – 7,57 (m, 5H), 7,59 – 7,73 (m, 3H), 9,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 114:



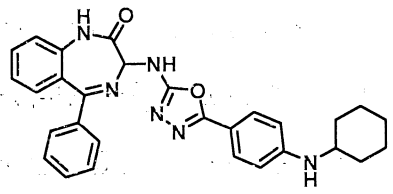
Hợp chất của Ví dụ 114 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-morpholinopicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 482,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 5,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,87 (m, 11H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 115:



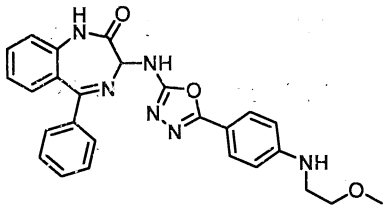
Hợp chất của Ví dụ 115 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-morpholinonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 482,4$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,52 – 3,60 (m, 4H), 3,70 (dd, *J* = 5,8, 3,8 Hz, 4H), 5,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,38 (m, 3H), 7,41 – 7,57 (m, 5H), 7,66 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,44 – 8,58 (m, 1H), 8,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 116:



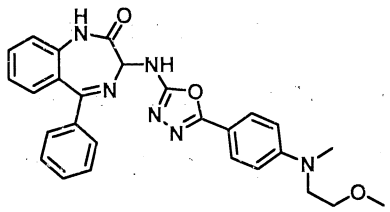
Hợp chất của Ví dụ 116 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(xyclohexylamino)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 493,4[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48 – 1,05 (m, 5H) , 1,60 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,84 – 1,65 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H) , 5,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,72 – 6,50 (m, 2H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 7,56 – 7,41 (m, 7H), 7,66 (m, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 117:



Hợp chất của Ví dụ 117 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-((2-metoxyetyl)amino)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 469,0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 5H), 3,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,60 (m, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 7,58 – 7,40 (m, 7H), 7,66 (ddd, *J* = 8,6, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

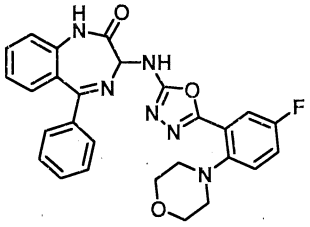
Ví dụ 118:



Hợp chất của Ví dụ 118 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 483,4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,98 (s, 3H),

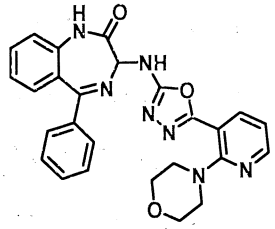
3,25 (s, 3H), 3,64 – 3,43 (m, 4H), 5,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,89 – 6,63 (m, 2H), 7,39 – 7,20 (m, 3H), 7,56 – 7,39 (m, 5H), 7,72 – 7,55 (m, 3H) , 8,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 119:



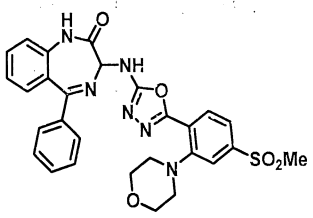
Hợp chất của Ví dụ 119 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-flo-2-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 499,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,75 – 2,97 (m, 4H), 3,56 – 3,84 (m, 4H), 5,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,41 (m, 5H), 7,42 – 7,57 (m, 6H), 7,67 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 9,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 120:



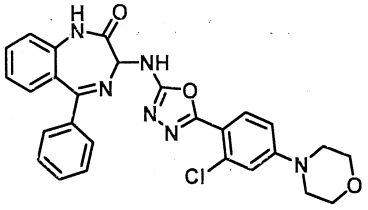
Hợp chất của Ví dụ 120 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-morpholinonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 482,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,07 – 3,20 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 5,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,24 – 7,38 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,5, 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 9,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 121:



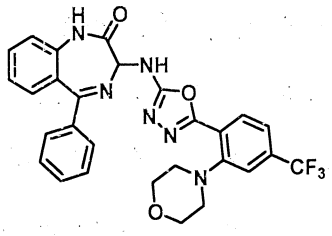
Hợp chất của Ví dụ 121 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(metylsulfonyl)-2-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 559,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,86 – 3,07 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,72 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 5,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,71 (m, 8H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 122:



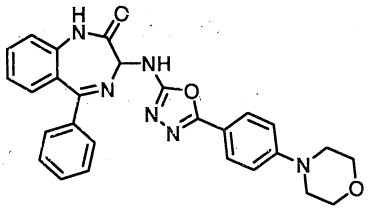
Hợp chất của Ví dụ 122 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-clo-4-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 515,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 5,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 – 7,16 (m, 2H), 7,19 – 7,60 (m, 8H), 7,58 – 7,79 (m, 2H), 9,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 123:



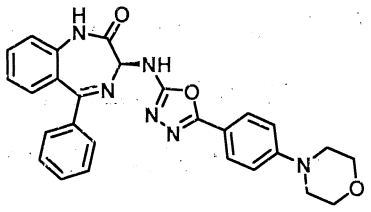
Hợp chất của Ví dụ 123 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 549,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,97 (s, 3H), 5,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,82 (m, 11H), 8,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 124:



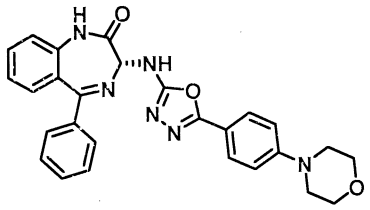
Hợp chất của Ví dụ 124 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 481,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22-3,24 (m, 4H), 3,73-3,75 (m, 4H), 5,12-5,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,06 – 7,08 (m, 2H), 7,26 – 7,29 (m,1H), 7,33 – 7,36 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 5H), 7,51-7,77(m, 1H), 8,93-8,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H)10,98 (s, 1H).

Ví dụ 124a:



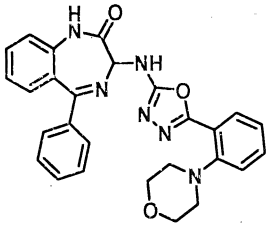
Hợp chất của Ví dụ 124a được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC2*25cm, 5umChiral-P(IC)004S90IC0SCJ-QF001. ESI-MS *m/z*: 481,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 124b:



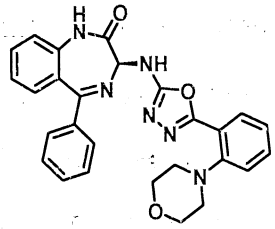
Hợp chất của Ví dụ 124b được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC2*25cm, 5umChiral-P(IC)004S90IC0SCJ-QF001. ESI-MS *m/z*: 481,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 125:



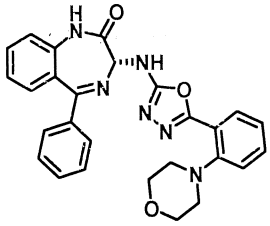
Hợp chất của Ví dụ 125 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 481,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,90 (dd, J = 5,7, 3,4 Hz, 4H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,61 (m, 6H), 7,61 – 7,83 (m, 2H), 9,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 125a:



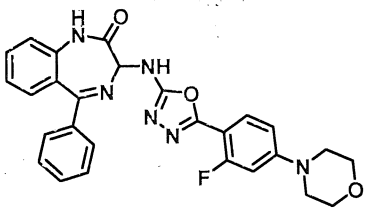
Hợp chất của Ví dụ 125a được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC2*25cm, 5umChiral-P(IC)004S90IC0SCJ-QF001. ESI-MS *m/z*: 481,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 125b:



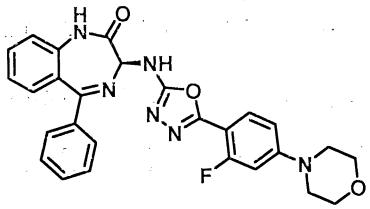
Hợp chất của Ví dụ 125b được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC2*25cm, 5umChiral-P(IC)004S90IC0SCJ-QF001. ESI-MS *m/z*: 481,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 126:



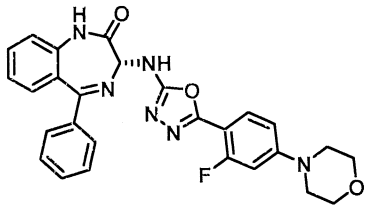
Hợp chất của Ví dụ 126 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-flo-4-morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 499,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,90 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,69 (td, J = 4,2, 2,0 Hz, 4H), 5,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 – 7,03 (m, 2H), 7,24 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,59 (m, 5H), 7,63 – 7,74 (m, 2H), 9,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 126a:



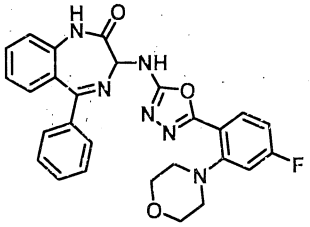
Hợp chất của Ví dụ 126a được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột Chiralpak IB-3 100*3mm, 3μm. ESI-MS *m/z*: 499,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 126b:

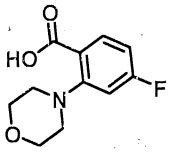


Hợp chất của Ví dụ 126b được tách từ hỗn hợp raxemic của Ví dụ 7 bằng cách sử dụng cột Chiralpak IB-3 100*3mm, 3µm. ESI-MS *m/z*: 499,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 127:

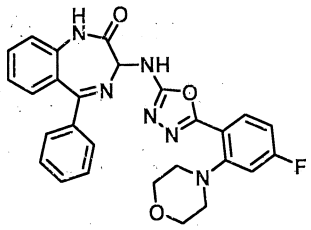


Ví dụ 127 bước a:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất axit 2-clo-4-flobenzoic (5,2 g, 30 mmol), CuI (570 mg, 3 mmol), K_2CO_3 (1,8 g, 90 mmol) và morpholin (10 mL) trong DMF (100 mL) trong 2 giờ ở 90°C. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) thu được axit 4-flo-2-morpholinobenzoic ở dạng chất rắn màu trắng (900 mg, 13%). ESI-MS *m/z*: 226,0 $[M+H]^+$.

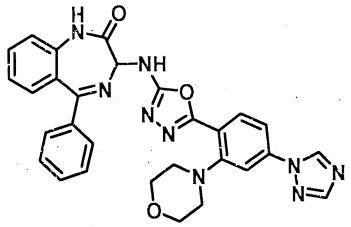
Ví dụ 127 bước b:



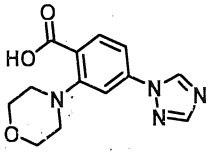
Hợp chất của Ví dụ 127 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-flo-2-

morpholinobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 499,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,92 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 3,71 (m, 4H), 5,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 – 7,06 (m, 2H), 7,23 – 7,41 (m, 3H), 7,42 – 7,62 (m, 5H), 7,63 – 7,77 (m, 2H), 9,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 128:

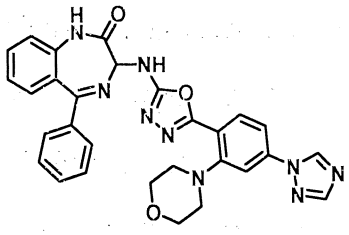


Ví dụ 128 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 2-clo-4-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) benzoic (300 mg, 1,34 mmol) trong morpholin (5 mL) ở 120 °C trong 2 giờ. Thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EtOAc(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được axit 2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (200 mg, 54%). ESI-MS *m/z*: 275,1 $[M+H]^+$.

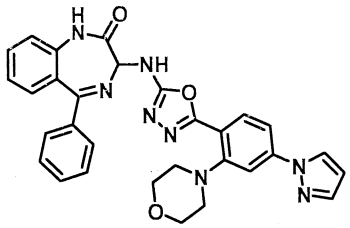
Ví dụ 128 bước b:



Hợp chất của Ví dụ 128 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 548,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,97-2,99 (m, 4H), 3,74 (s,

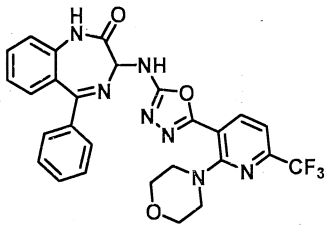
4H), 5,16-5,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,26 – 7,28 (m, 1H), 7,30 – 7,34 (m,2H), 7,36 – 7,48 (m, 5H), 7,51-7,53 (m, 3H), 7,54-7,60 (m, 1H), 8,29 (s, 1H),9,17-9,19 (m, 1H) ,9,44 (s, 1H)10,99 (s, 1H).

Ví dụ 129:



Hợp chất của Ví dụ 129 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-morpholino-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic từ Ví dụ 128 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 547,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,96-2,98 (m, 4H), 3,73(s, 4H), 5,16-5,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H),6,59-6,60 (m, 1H), 7,26 – 7,36 (m,2H), 7,44 – 7,48 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 6H), 7,58-7,59 (m, 2H),7,60-7,69 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,64 (s, 1H),9,12-9,14 (m, 1H) ,9,44 (s, 1H)10,99 (s, 1H).

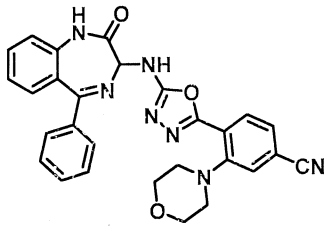
Ví dụ 130:



Hợp chất của Ví dụ 130 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-morpholino-6-(triflometyl)nicotinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic từ Ví dụ 128 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 550,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,18-3,22 (m, 4H), 3,66-3,72 (m, 4H), 5,16-5,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,26 – 7,28 (m, 1H), 7,30 –

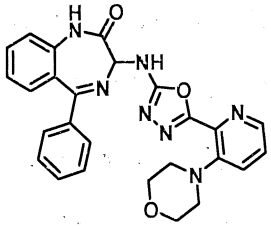
7,34 (m,2H), 7,36 – 7,48 (m, 6H), 7,50-7,70 (m, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 9,33-9,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 131:

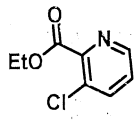


Hợp chất của Ví dụ 131 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-xyano-2-morpholinobenzoic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic từ Ví dụ 128 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 506,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,92-2,94 (m, 4H), 3,71-3,75 (m, 4H), 5,17-5,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H),7,26 – 7,28 (m, 1H), 7,30 – 7,34 (m,2H), 7,35 – 7,48 (m, 7H), 7,50-7,59 (m, 1H),7,65-7,69 (m, 1H), 9,29-9,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 132:

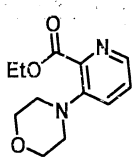


Ví dụ 132 bước a:



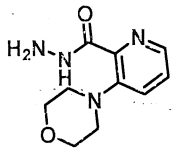
Đun hồi lưu dung dịch chứa axit 3-clopicolinic (1 g, 6,37 mmol) và H_2SO_4 (1 mL) trong EtOH (20 mL) trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được etyl 3-clopicolinat ở dạng dầu màu vàng (0,85 g, 72%). ESI-MS *m/z*: 186,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132 bước b:



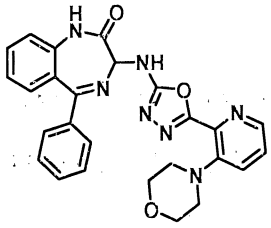
Khuấy dung dịch chứa etyl 3-clopicolinat (400 mg, 2,16 mmol) trong morpholin (nguyên chất) (2 ml) qua đêm ở 120°C. Cô hỗn hợp này trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế (PE/EtOAc=2/1) thu được etyl 3-morpholinopicolinat ở dạng chất rắn màu vàng (0,17 g, 35%). ESI-MS *m/z*: 237,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132 bước c:



Đun hồi lưu qua đêm dung dịch chứa etyl 3-morpholinopicolinat (0,17 g, 0,72 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (1 mL) trong EtOH (10 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được 3-morpholinopicolinohydrazit ở dạng dầu màu vàng (0,11 g, 80%). ESI-MS *m/z*: 223,1 $[M+H]^+$.

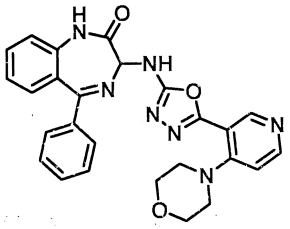
Ví dụ 132 bước d:



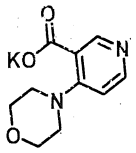
Hợp chất của Ví dụ 132 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 3-morpholinopicolinohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 482,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,87 – 3,08 (m, 4H), 3,71 (dd, J = 5,7, 3,2 Hz, 4H), 5,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,42 (m, 3H),

7,43 – 7,61 (m, 6H), 7,62 – 7,75 (m, 2H), 8,35 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 133:

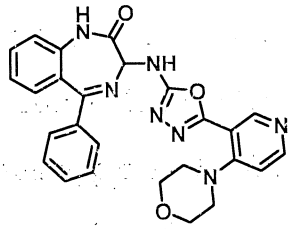


Ví dụ 133 bước a:



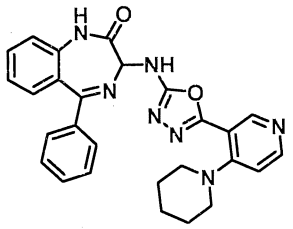
Khuấy dung dịch chứa axit 4-clonicotinic (1,00 g, 6,0 mmol), morpholin (1,26 g, 14,0 mmol) và K_2CO_3(1,33 g, 9,6 mmol) trong DMSO (5 mL) trong 12 giờ ở 120°C. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOH, lọc bỏ chất rắn. Cô dịch lọc, và kết tủa dịch lọc này bằng cách bổ sung MeCN (20 mL) thu được 1,06 g (71%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z*: 208,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 133 bước b:



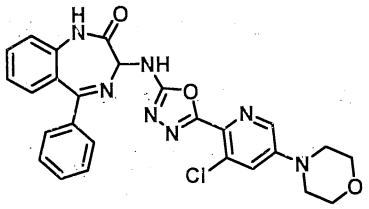
Hợp chất của Ví dụ 133 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó kali 4-morpholinonicotinat được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 482,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 4H), 3,69 (s, 4H), 5,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,39 – 7,62 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 134:

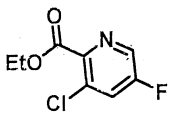


Hợp chất của Ví dụ 134 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó kali 4-(piperidin-1-yl)nicotinat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế kali 4-morpholinonicotinat từ Ví dụ 133 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 480,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,57 (s, 4H), 3,15 (s, 4H), 5,15 (d, 1H), 7,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,60 (m, 5H), 7,62 – 7,71 (m, 1H), 8,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 135:

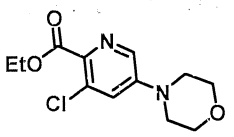


Ví dụ 135 bước a:



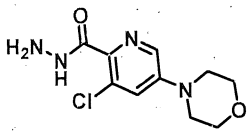
Khuấy dung dịch chứa axit 3-clo-5-flopicolinic (500 mg, 2,85 mmol), H_2SO_4 (1 mL) trong EtOH (5 mL) ở 80 °C trong 4 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 ml) vào hỗn hợp này và chiết bằng EtOAc (x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được etyl 3-clo-5-flopicolinat ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (400 mg, 69%). ESI-MS *m/z*: 203,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135 bước b:



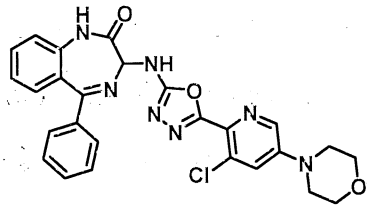
Khuấy dung dịch chứa etyl 3-clo-5-flopicolinat (100 mg, 0,49 mmol), morpholin (43 mg, 0,49 mmol), K_2CO_3 (135 mg, 0,98 mmol) trong DMSO (5 mL) ở 100 °C trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 ml) vào hỗn hợp này và chiết bằng EtOAc (x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được etyl 3-clo-5-morpholinopicolinat ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (120 mg, 91%). ESI-MS *m/z*: 270,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135 bước c:



Khuấy dung dịch chứa etyl 3-clo-5-morpholinopicolinat (120 mg, 0,44 mmol), hydrazin hydrat (1 mL) trong EtOH (3 mL) ở 80 °C trong 1 giờ. Cô dung dịch này và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được 3-clo-5-morpholinopicolinohydrazit ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (100 mg, 89%). ESI-MS *m/z*: 279,0$[M+H]^+$.

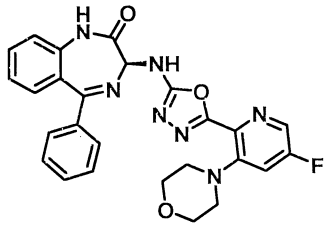
Ví dụ 135 bước d:



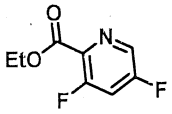
Hợp chất của Ví dụ 135 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 3-clo-5-morpholinopicolinohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 516,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,28-3,38 (m, 4H), 3,73-3,75 (m, 4H), 5,15-5,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,33 – 7,36

(m, 2H), 7,44 – 7,55 (m, 6H), 7,66-7,69 (m, 1H), 8,40-8,41 (m, 1H), 9,15-9,17 (m, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 136:

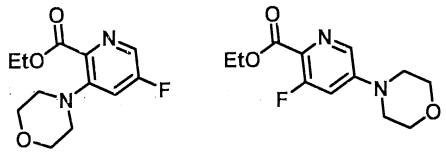


Ví dụ 136 bước a:



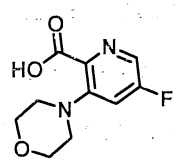
Khuấy dung dịch chứa axit 3,5-diflopicolinic (3,3 g, 20,75 mmol), H_2SO_4 (5 mL) trong EtOH (20 mL) trong 2 giờ ở 80 °C. Sau đó loại bỏ dung môi. Pha loãng chất rắn bằng EtOAc và rửa bằng nước muối (x2). Cô các lớp hữu cơ thu được etyl 3,5-diflopicolinat ở dạng chất rắn màu vàng nhợt (3,44 g, 88%). ESI-MS *m/z*: 188,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 136 bước b:



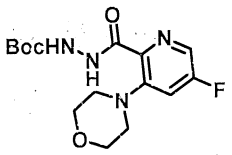
Khuấy dung dịch chứa etyl 3,5-diflopicolinat (3,1 g, 16,6 mmol), morpholin (1,44 g, 16,6 mmol) và K_2CO_3 (6,87 g, 49,8 mmol) trong DMF (4 mL) và DMSO (6 mL) trong qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô thu được hỗn hợp gồm etyl 5-flo-3-morpholinopicolinat và chất đồng phân etyl 3-flo-5-morpholinopicolinat ở dạng chất rắn màu vàng nhợt (3,37 g). ESI-MS *m/z*: 255,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 136 bước c:



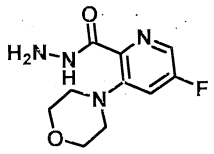
Khuấy dung dịch chứa hỗn hợp các chất đồng phân thu được từ bước b (3,37 g, 13,3 mmol) và NaOH (796 mg, 19,9 mmol) trong THF (10 mL) và H_2O (15 mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh độ pH đến 2-3 bằng HCl và tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) thu được 817 mg hợp chất mong muốn là axit 5-flo-3-morpholinopicolinic ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z*: 227,0$[M+H]^+$.

Ví dụ 136 bước d:



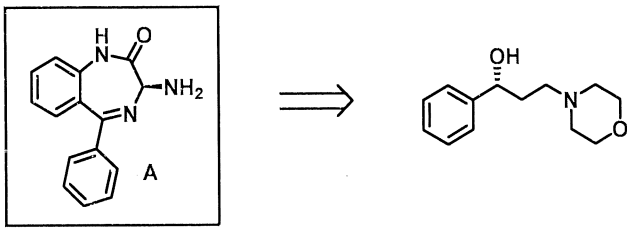
Khuấy dung dịch chứa axit 5-flo-3-morpholinopicolinic (817 mg, 3,62 mmol) và NH_2NHBoc (956 mg, 7,24 mol), DIPEA (934 mg, 7,24 mol) và HATU (1,44 g, 3,80 mol) trong DMF (10 mL) trong nửa giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng H_2O(x3), chiết bằng EtOAc và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được tert-butyl 2-(5-flo-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng với lượng cần thiết. ESI-MS *m/z*: 341,2$[M+H]^+$.

Ví dụ 136 bước e:



Thêm HCl (3 mL, đậm đặc) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(5-flo-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat trong EA (10 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp trong nửa giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi và tinh chế cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được 5-flo-3-morpholinopicolinohydrazit ở dạng chất rắn màu vàng nhợt (293 mg). ESI-MS *m/z*: 241,0$[M+H]^+$.

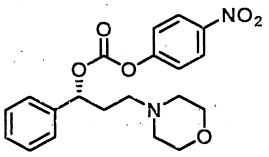
Ví dụ 136 bước f:



Hợp chất (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (**A**) ở trên được điều chế theo một số con đường bao gồm các quy trình được mô tả bởi Sherrill và Sugg (*J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 730-734), Rittle và Evans (Tetrahedron Lett. **1987**, *28*, 521-522), và phương pháp này được mô tả dưới đây.

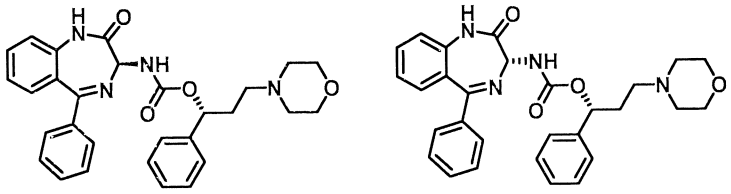
Hòa tan (R)-3-clo-1-phenylpropan-1-ol (12,6 g, 73,8 mmol) nguyên chất trong morpholin (60 mL) và gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), cô, và bơm chân không cao trong 3 giờ. Vật liệu (R)-3-morpholino-1-phenylpropan-1-ol (14,0 g, 86%) được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế tiếp.

Ví dụ 136 bước g:



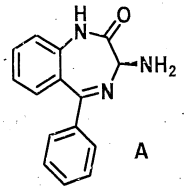
Thêm *p*-nitrophenyl cloformat (6,4 g, 41,1 mmol) rắn vào dung dịch DCM (200 mL) (R)-3-morpholino-1-phenylpropan-1-ol (7,0 g, 31,6 mmol) và *i*-Pr_2NEt (8,3 mL, 47,4 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM, và rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế thông qua sắc ký cột thu được vật liệu mong muốn (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl (4-nitrophenyl) cacbonat (10,2 g, 84%) ở dạng gôm màu vàng, gôm này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Ví dụ 136 bước h:



Thêm *i*-Pr_2NEt (4,1 mL, 23,2 mmol) tinh khiết vào dung dịch DMF (140 mL) (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl (4-nitrophenyl) cacbonat (6,9 g, 17,9 mmol) và amin raxemic (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (4,5 g, 17,9 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này đến 60°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế thông qua sắc ký cột (EtOAc 0-100%/các hexan) thu được (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((S)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat (3,92 g, hiệu suất 44%, vị trí phân cực thứ nhất và ít hơn) và (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((R)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat (3,56 g, hiệu suất 40%, vị trí phân cực thứ hai và nhiều hơn) ở dạng các chất rắn màu vàng nhạt. ESI MS *m/z* = 499,2395 $[M+H]^+$ của R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((S)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat và *m/z* = 499,2379 [M+H]+ của (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((R)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat.

Ví dụ 136 bước i:

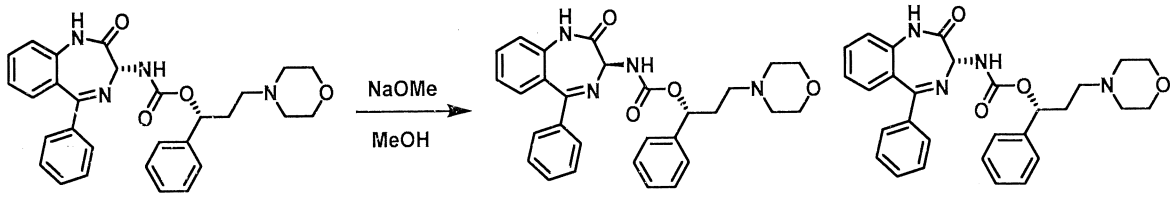


A

Hòa tan (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((S)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat nguyên chất (4,4 g, 8,8 mmol) trong HBr 33% trong AcOH (30 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp này trở lên không đồng nhất và làm nguội dung dịch này bằng bể nước đá và điều chỉnh độ pH đến ~ 8 bằng cách thêm từng giọt dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi để qua đêm, chất rắn trắng kết tủa được lọc, rửa bằng nước lạnh, MeOH lạnh và làm khô dưới chân không cao thu được(S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (**A**) tinh khiết (2,81 g, hiệu suất 79%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* =

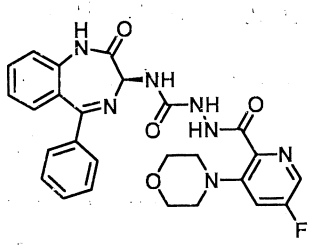
252,1529 $[M+H]^+$. % lượng dư đồng phân đối quang = 98,4% (thời gian lưu 9,39 phút, Phương pháp A); $[\alpha]_D$ = -195,56 (*c* = 0,19, MeOH).

Ví dụ 136 bước j:



Hòa tan hợp chất (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((R)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat (2,0 g, 4,0 mmol) trong MeOH (40 mL), và sau đó thêm từ từ NaOMe 25% trọng lượng trong MeOH (2,2 mL) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và khẳng định bằng ^{1}H NMR rằng tỷ lệ của các chất đồng phân không đối quang gần bằng 1:1. Pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký combiflash rửa giải với MeOH 0-10%/DCM thu được (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((S)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat (0,90 g, hiệu suất 45%) và (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((R)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat tái tuần hoàn (0,84 g, hiệu suất 42%). (R)-3-morpholino-1-phenylpropyl ((S)-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)carbamat được dùng cho ví dụ 136 bước i thu được (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on mong muốn.

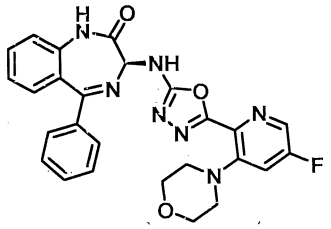
Ví dụ 136 bước k:



Thêm CDI (196 mg, 1,2 mmol) vào dung dịch chứa (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (**A**) (276 mg, 1,1 mmol) trong MeCN (3 mL) và DMF (0,6 mL), và sau đó khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm hợp chất thu được từ bước e (293 mg, 1,2 mmol) vào và sau đó khuấy trong 48 giờ. Tinh chế

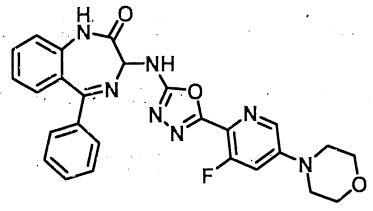
sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được (S)-2-(5-flo-3-morpholinopicolinoyl)-N-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)hydrazin-1-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (371 mg). ESI-MS *m/z*: 518,3 $[M+H]^+$.

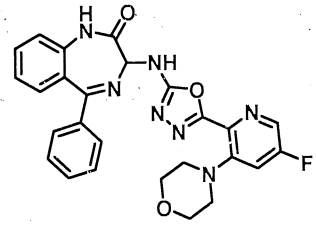
Ví dụ 136 bước l:



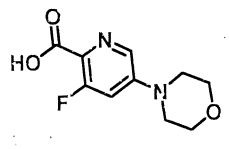
Thêm TsCl (204 mg, 1,07 mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-(5-flo-3-morpholinopicolinoyl)-N-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)hydrazin-1-carboxamit (371 mg, 0,72 mmol), DMAP (20 mg) và TEA (181 mg, 1,78 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ trước khi cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) thu được (S)-3-((5-(5-flo-3-morpholinopyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on ở dạng chất rắn màu trắng (122 mg, 34%). ESI-MS *m/z*: 500,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,07 (s, 1H), 2,85 – 3,07 (m, 4H), 3,61 – 3,78 (m, 4H), 5,17 (d, 1H), 7,06 – 7,81 (m, 9H), 8,34 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

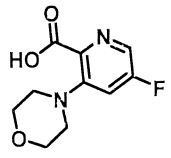
Các Ví dụ 137 và Ví dụ 138:





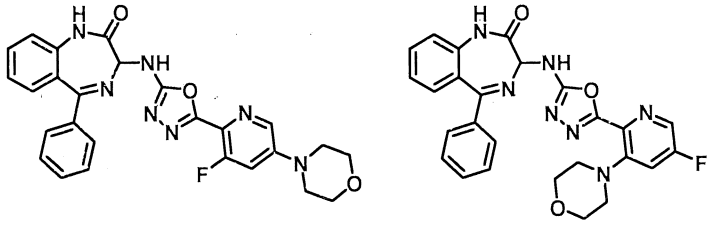
Các Ví dụ 137 và Ví dụ 138 bước a:





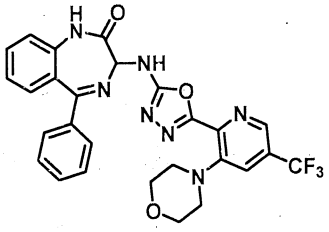
Khuấy dung dịch chứa axit 3,5-diflopicolinic (1,60 g, 10,0 mol), morpholin (0,870 g, 10,0 mol) và K_2CO_3 (2,42 g, 176 mol) trong DMSO (15 mL) trong 1 giờ ở 100°C. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hỗn hợp gồm axit 3-flo-5-morpholinopicolinic và axit 5-flo-3-morpholinopicolinic ở dạng chất rắn màu vàng (1,90 g, 84%). ESI-MS *m/z*: 226,1 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 137 và Ví dụ 138 bước b:



Các Hợp chất của Ví dụ 137 và Ví dụ 138 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-flo-5-morpholinopicolinic và axit 5-flo-3-morpholinopicolinic được sử dụng, một cách tương ứng, thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. Ví dụ 137: ESI-MS *m/z*: 500,3$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32 (t, J = 4,9 Hz, 4H) , 3,76 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 5,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H) 7,61 – 7,17 (m, 9H), 7,82 – 7,62 (m, 1H), 8,36 – 8,22 (m, 1H), 9,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H). Ví dụ 138: ESI-MS *m/z*: 500,2$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,10 – 2,88 (m, 4H), 3,71 (dd, J = 5,9, 3,3 Hz, 4H), 5,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 3H), 7,76 – 7,44 (m, 7H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), , 9,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

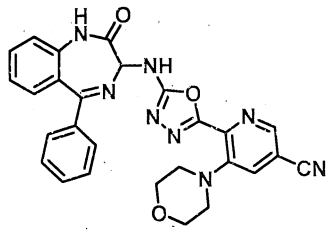
Ví dụ 139:



Hợp chất của Ví dụ 139 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-morpholino-

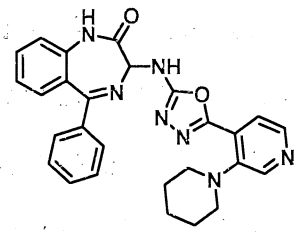
5-(triflometyl)picolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic từ Ví dụ 128 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 550,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,09 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 3,73 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 5,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,44 (m, 3H), 7,44 – 7,65 (m, 5H), 7,66 – 7,80 (m, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 140:

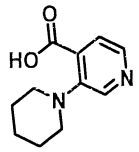


Hợp chất của Ví dụ 140 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-xyano-3-morpholinopicolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic từ Ví dụ 128 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 507,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02-3,04(m, 4H), 3,71-3,73 (m, 4H), 5,19-5,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,24 – 7,28 (m, 1H), 7,30 – 7,37 (m,5H), 7,42 – 7,90 (m, 1H), 8,00-8,13 (m, 1H),8,47 (s, 1H), 9,42-9,44 (m, 2H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 141:

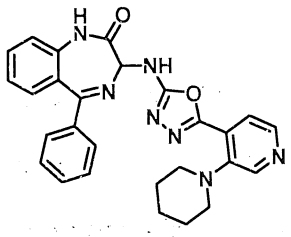


Ví dụ 141 bước a:



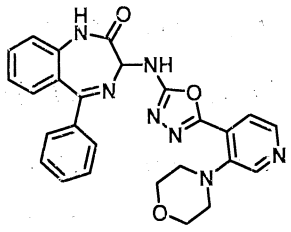
Khuấy dung dịch chứa axit 3-floisonicotinic (1,30 g, 1,0 mol), piperidin (1,16 g, 13,3 mol) và K_2CO_3 (2,25 g, 17,6 mol) trong DMSO (15 mL) trong 1 giờ ở 120°C. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được axit 3-(piperidin-1-yl)isonicotinic ở dạng chất rắn màu trắng (1,12 g, 49%). ESI-MS *m/z*: 207,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 141 bước b:



Hợp chất của Ví dụ 141 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-(piperidin-1-yl)isonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 480,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,97 (s, 3H), 5,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,82 (m, 11H), 8,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

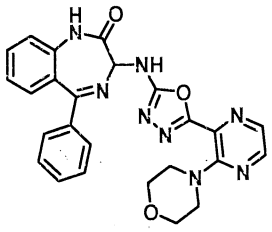
Ví dụ 142:



Hợp chất của Ví dụ 142 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-morpholinoisonicotinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 3-(piperidin-1-yl)isonicotinic từ Ví dụ 141 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 482,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,05 (t, J =

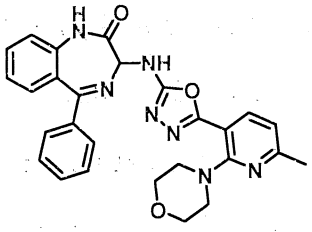
4,4 Hz, 4H), 3,75 (t, J = 4,5 Hz, 4H) , 5,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H) , 7,43 – 7,18 (m, 2H), 7,51 (ddt, J = 14,6, 9,1, 5,2 Hz, 5H) , 7,85 – 7,65 (m, 2H), 8,49 (d, J = 37,4 Hz, 2H) , 9,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ví dụ 143:

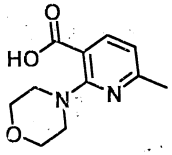


Hợp chất của Ví dụ 143 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-morpholinopyrazin-2-carboxylic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 3-(piperidin-1-yl)isonicotinic từ Ví dụ 141 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 483,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,27-3,33(m, 4H), 3,67-3,70 (m, 4H), 5,17-5,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,26 – 7,28 (m, 1H), 7,30 – 7,36 (m,2H), 7,44 – 7,55 (m, 5H), 8,22-8,23 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,33-9,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 144:



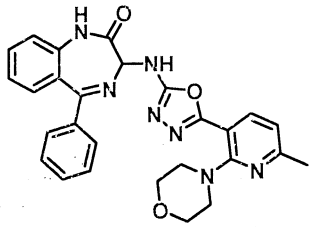
Ví dụ 144 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 2-clo-6-metylnicotinic (855 mg, 5 mmol), K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) và morpholin (2 mL) trong DMF (20 mL) trong 3 giờ ở 130°C. Lọc bỏ chất

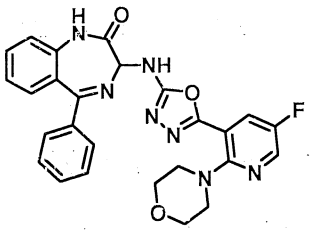
rắn và loại bỏ dung môi và rửa phần cặn bằng Et_2O (50 mL) thu được axit 6-metyl-2-morpholinonicotinic ở dạng chất rắn màu trắng (666 mg, 60%). ESI-MS *m/z*: 223,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 144 bước b:

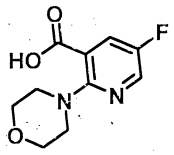


Hợp chất của Ví dụ 144 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-metyl-2-morpholinonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 496,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,43 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,64 – 3,74 (m, 4H), 5,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,62 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 145:



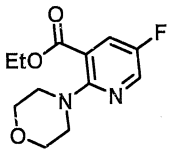
Ví dụ 145 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 2-clo-5-flonicotinic (1050 mg, 6 mmol) và morpholin (3 mL) trong DMF (15 mL) trong 1 giờ ở 120°C. Loại bỏ dung môi thu được axit 5-flo-2-

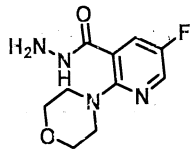
morpholinonicotinic ở dạng chất rắn màu trắng (904 mg, 67%). ESI-MS *m/z*: 227,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145 bước b:



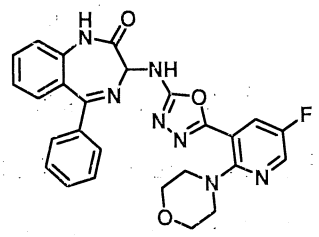
Khuấy dung dịch chứa axit 5-flo-2-morpholinonicotinic (904 mg, 4 mmol) và H_2SO_4 (2 mL) trong EtOH (50 mL) trong 18 giờ ở 80°C. Sau đó điều chỉnh độ pH = 9, chiết bằng EtOAc(3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc thu được etyl 5-flo-2-morpholinonicotinat ở dạng chất rắn màu trắng (762 mg, 75%). ESI-MS *m/z*: 255,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145 bước c:



Khuấy dung dịch chứa etyl 5-flo-2-morpholinonicotinat (762 mg, 3 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (3 mL) trong EtOH (10 mL) trong 18 giờ ở 80°C. Loại bỏ dung môi và rửa hỗn hợp này bằng Et_2O (20 mL) thu được 5-flo-2-morpholinonicotinohydrazit ở dạng chất rắn màu trắng (480 mg, 67%). ESI-MS *m/z*: 241,2 $[M+H]^+$.

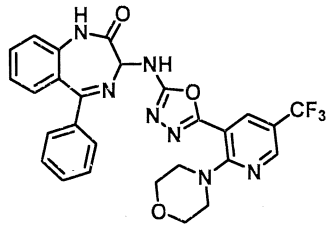
Ví dụ 145 bước d:



Hợp chất của Ví dụ 145 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 5-flo-2-morpholinonicotinohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-

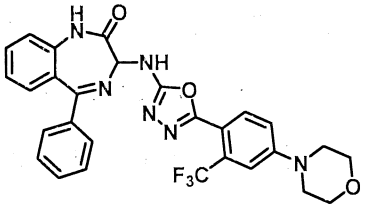
carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 500,1[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,09 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 5,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,45 (m, 3H), 7,42 – 7,75 (m, 6H), 7,94 (m, 1H), 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 146:

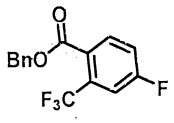


Hợp chất của Ví dụ 146 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-morpholino-5-(triflometyl)nicotinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 3-(piperidin-1-yl)isonicotinic từ Ví dụ 141 bước a, được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 550,4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 3,68 (m, 4H), 5,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,19 – 7,39 (m, 3H), 7,41 – 7,57 (m, 5H), 7,66 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,66 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 147:



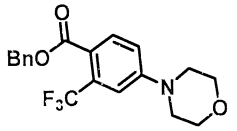
Ví dụ 147 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 4-flo-2-(triflometyl)benzoic (500 mg, 2,5 mol), HATU (1,90 g, 5 mmol), DIPEA (650 mg, 5 mmol) và BnOH (200 uL) trong DMF (10 mL) trong 0,5 giờ. Thêm nước vào, chiết bằng EtOAc thu được 300 mg benzyl 4-flo-2-

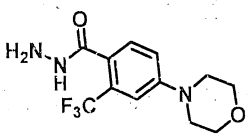
(triflometyl)benzoat (thô) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 147 bước b:



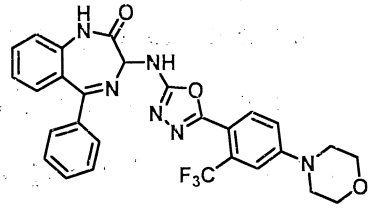
Khuấy dung dịch chứa benzyl 4-flo-2-(triflometyl)benzoat (300 mg, thô) trong morpholin (5 mL) trong 1 giờ ở 100 °C. Thêm nước vào hỗn hợp này và chiết bằng EA thu được hợp chất mong muốn benzyl 4-morpholino-2-(triflometyl)benzoat ở dạng dầu màu vàng (1,07 g, thô). ESI-MS *m/z*: 366,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 147 bước c:



Khuấy dung dịch chứa benzyl 4-morpholino-2-(triflometyl)benzoat (1,07 g, thô), $NH_2NH_2.H_2O$ (10 ml) trong EtOH (10 mL) ở 80°C trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn 4-morpholino-2-(triflometyl)benzohydrazit ở dạng chất rắn màu trắng (139 mg). ESI-MS *m/z*: 290,1 $[M+H]^+$.

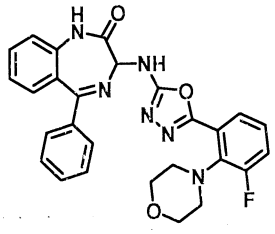
Ví dụ 147 bước d:



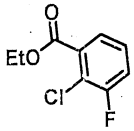
Hợp chất của Ví dụ 147 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 4-morpholino-2-(triflometyl)benzohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 549,2$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ3,32 – 3,34

(m, 4H), 3,65 – 3,82 (m, 4H), 5,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 5H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,75 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 148:

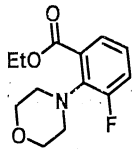


Ví dụ 148 bước a:



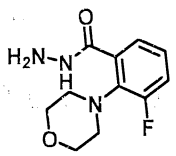
Đun hồi lưu dung dịch chứa axit 2-clo-3-flobenzoic (1 g, 5,75 mmol) và H_2SO_4 (1 mL) trong EtOH (10 mL) trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được etyl 2-clo-3-flobenzoat ở dạng dầu màu vàng (1,1 g, 95%). ESI-MS *m/z*: 202,9$[M+H]^+$.

Ví dụ 148 bước b:



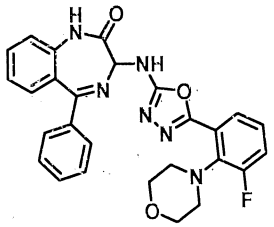
Khuấy dung dịch chứa etyl 2-clo-3-flobenzoat (1,1 g, 5,44 mmol) trong morpholin (nguyên chất) (6 ml) qua đêm ở 120°C. Cô hỗn hợp này trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế (PE/EA=2/1) thu được etyl 3-flo-2-morpholinobenzoat ở dạng chất rắn màu vàng (0,25 g, 18%). ESI-MS *m/z*: 254,0$[M+H]^+$.

Ví dụ 148 bước c:



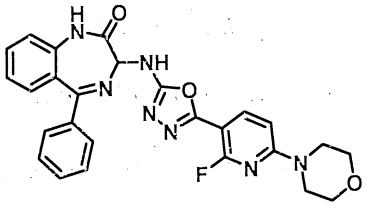
Đun hồi lưu dung dịch chứa etyl 3-flo-2-morpholinobenzoat (0,25 g, 0,99 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (1 mL) trong EtOH (10 mL) qua đêm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được 3-flo-2-morpholinobenzohydrazit ở dạng chất rắn màu trắng (0,16 g, 68%). ESI-MS *m/z*: 240,0$[M+H]^+$.

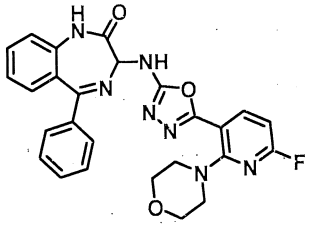
Ví dụ 148 bước d:



Hợp chất của Ví dụ 148 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 3-flo-2-morpholinobenzohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 499,0$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (m, 4H), 3,55 – 3,73 (m, 4H), 5,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,62 (m, 11H), 7,62 – 7,74 (m, 1H), 9,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Các Ví dụ 149 và 150:

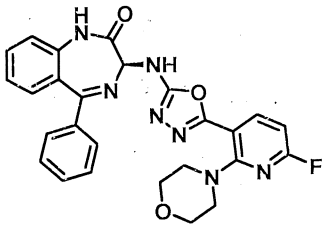




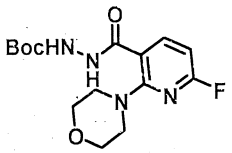
Các hợp chất của Ví dụ 149 và 150 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ 20 trong đó axit 2-flo-6-morpholinonicotinic và axit 6-flo-2-morpholinonicotinic, được điều chế theo cách tương tự với axit 3-flo-5-morpholinopicolinic và axit 5-flo-3-morpholinopicolinic trong các Ví dụ 137 và 138, được sử dụng, một cách tương ứng, thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. Ví dụ 137: ESI-MS *m/z*: 500,5$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,69 (m, 4H), 5,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),

7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,41 – 7,57 (m, 5H), 7,58 – 7,74 (m, 1H), 8,01 (m 1H), 9,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H). Ví dụ 138: ESI-MS m/z: 500,5$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,09 – 3,23 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 5,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,21 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,45(s, 0,35H), 9,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 151:

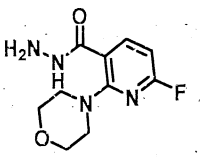


Ví dụ 151 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 6-flo-2-morpholinonicotinic, được điều chế tương thự với quy trình điều chế axit 5-flo-2-morpholinonicotinic được mô tả trong Ví dụ 145 bước a, (280 mg, 1,22 mmol), tert-butyl hydrazincarboxylat (161 mg, 1,22 mmol), HATU (464 mg, 1,22 mmol) và DIPEA (0,34 mL, 2,04 mmol) trong DMF (5 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được tert-butyl 2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (400 mg, 96%). ESI-MS m/z: 341,2 $[M+H]^+$.

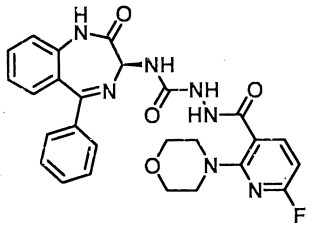
Ví dụ 151 bước b:



Khuấy dung dịch chứa tert-butyl 2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat (400 mg, 1,18 mmol) và HCl đậm đặc (0,4 mL) trong EA (2 mL) trong 1 giờ.

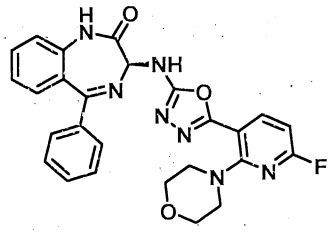
Cô hỗn hợp này, điều chỉnh độ pH=7-8 bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được 6-flo-2-morpholinonicotinohydrazit ở dạng chất rắn màu vàng nhợt (210 mg, 75%). ESI-MS *m/z*: 241,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 151 bước c:



Thêm CDI (160 mg, 0,96 mmol) vào dung dịch chứa (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (A) từ Ví dụ 136 các bước f và/hoặc i (242 mg, 0,96 mmol), trong MeCN (3 mL) và DMF (0,6 mL), và sau đó khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm 6-flo-2-morpholinonicotinohydrazit (210 mg, 0,88 mmol) vào và sau đó khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được (S)-2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)-N-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)hydrazin-1-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (300 mg). ESI-MS *m/z*: 518,2 $[M+H]^+$.

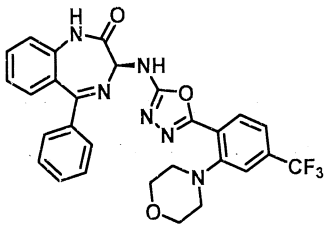
Ví dụ 151 bước d:



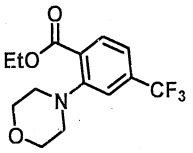
Khuấy dung dịch chứa (S)-2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)-N-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)hydrazin-1-carboxamit (300 mg, 0,58 mmol), TsCl (166 mg, 0,87 mmol) và TEA (117 mg, 1,16 mmol) trong DCM (5 mL) trong 1 giờ trước khi cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) thu được (S)-3-((5-(6-flo-2-morpholinopyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-

2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on ở dạng chất rắn màu trắng (59mg, 20%). ESI-MS *m/z*: 500,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,11 – 3,23 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 5,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,18 – 7,38 (m, 3H), 7,41 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 9,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 152:

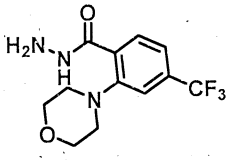


Ví dụ 152 bước a:



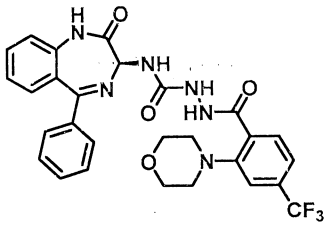
Khuấy dung dịch chứa axit 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoic (1,0 g, 0,35 mol), H_2SO_4 (3 mL) trong EtOH (10 mL) trong 4 giờ ở 80°C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EA(x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ và cô thu được 869 mg etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat (thô) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 304,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 152 bước b:



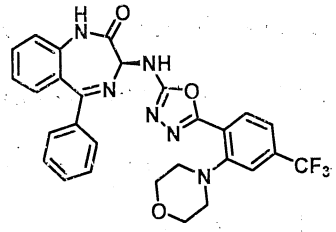
Đun hồi lưu dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 1 (869 mg, 2,87 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (5 mL) trong EtOH (15 mL) trong 13 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (651 mg, 78%). ESI-MS *m/z*: 290,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 152 bước c:



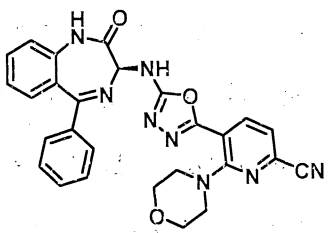
Thêm CDI (180 mg, 0,80 mmol) vào dung dịch chứa (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (**A**) từ Ví dụ 136 các bước f và/hoặc i (200 mg, 0,80 mmol) trong MeCN (3 mL) và DMF (0,6 mL) và sau đó khuấy trong 1 giờ. Thêm hợp chất thu được từ bước b (315 mg, 1,10 mmol) và sau đó khuấy trong 72 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (283 mg, 63%). ESI-MS *m/z*: 567,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 152 bước d:

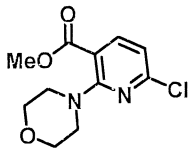


Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước c (283 mg, 0,50 mmol), TsCl (285 mg, 0,75 mmol) và TEA (0,5 mL) trong DCM (5 mL) trong 16 giờ trước khi cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (205 mg, 75%). ESI-MS *m/z*: 549,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,95 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 4H), 3,71 (dd, J = 5,7, 3,5 Hz, 4H), 5,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,63 (m, 10H), 7,67 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,98 (m, 1H), 9,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 153:

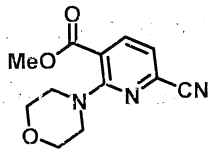


Ví dụ 153 bước a:



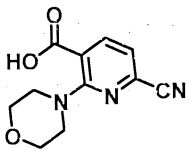
Thêm từng giọt dung dịch morpholin (0,85 g, 9,8 mmol) trong DMF (20 mL) vào metyl 2,6-diclonicotinat (2 g, 9,8 mmol) trong DMF (100 mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA(x3) và rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ và cô. Chạy sắc ký phần cặn (silica gel, PE:EA =10:1) thu được metyl 6-clo-2-morpholinonicotinat ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,6 g, 24%). ESI-MS *m/z*: 257,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 153 bước b:



Khuấy dung dịch chứa metyl 6-clo-2-morpholinonicotinat (0,6 g, 2,34 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,54 g, 4,68 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,53 g, 0,46 mmol) trong DMF (30 mL) trong 2 giờ ở 80 °C trong môi trường khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp bằng EA và rửa bằng nước (x2). Làm khô lớp hữu cơ, cô và tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA=3:1) thu được metyl 6-xyano-2-morpholinonicotinat. ESI-MS *m/z*: 248,2$[M+H]^+$.

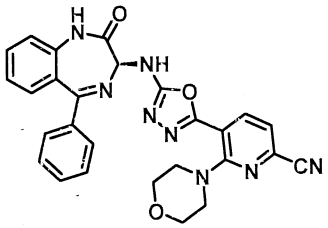
Ví dụ 153 bước c:



Khuấy dung dịch chứa metyl 6-xyano-2-morpholinonicotinat, LiOH (0,1 g, 2,68 mmol) trong THF (5 mL) và nước (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được

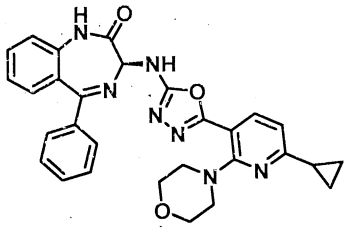
axit 6-xyano-2-morpholinonicotinic ở dạng chất rắn màu trắng (0,4 g). ESI-MS *m/z*: 234,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 153 bước d:

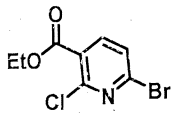


Hợp chất của Ví dụ 153 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 6-xyano-2-morpholinonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 507,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 5,19 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ví dụ 154:

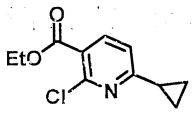


Ví dụ 154 bước a:



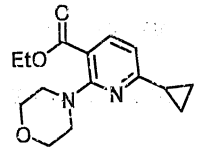
Khuấy dung dịch chứa hợp chất 1 (940 mg, 4 mmol) và H_2SO_4 (2 mL) trong EtOH (20 mL) trong 18 giờ ở 80°C. Sau đó điều chỉnh độ pH đến 8~9, chiết bằng EA(3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1052 mg, 100%). ESI-MS *m/z*: X $[M+H]^+$.

Ví dụ 154 bước b:



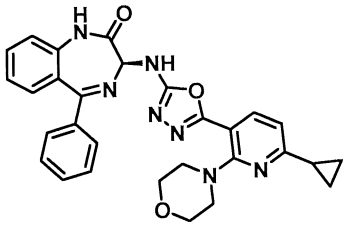
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (526 mg, 2 mmol), axit xyclopropylboronic (860 mg, 10 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (550 mg, 4 mmol) trong dioxan (12 mL) đến 70°C bằng lò vi sóng trong 1,5 giờ. Sau đó rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng EA (3x). Tinh chế phần cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu nâu. (315 mg, 70%). ESI-MS *m/z*: 225,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154 bước c:



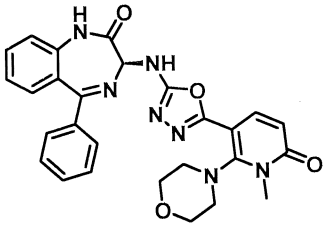
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (315 mg,1,4 mmol) trong morpholin (10 mL) trong 2 giờ ở 80 °C. Loại bỏ các dung môi và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu nâu. (331 mg, 86%). ESI-MS *m/z*: 277,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 154 bước d:

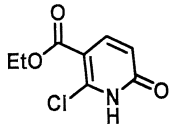


Hợp chất của Ví dụ 154 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 6-xyclopropyl-2-morpholinonicotinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 522,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 0,87 – 1,13 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 4,82 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,71 (m, 9H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ví dụ 155:

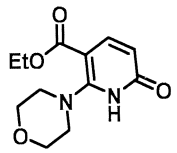


Ví dụ 155 bước a:



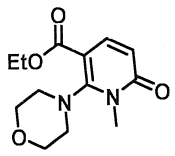
Khuấy dung dịch chứa axit 2-clo-6-oxo-1, 6-dihydropyridin-3-carboxylic (1,0 g, 5,78 mmol), H_2SO_4 (5 mL) trong EtOH (20 mL) ở 80 °C trong 4 giờ. Sau đó thêm H_2O (100 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được etyl 2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (950 mg, 81%). ESI-MS *m/z*: 201,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 155 bước b:



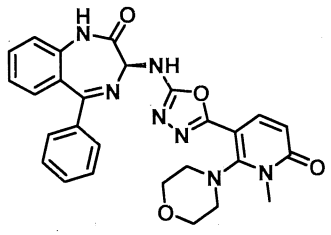
Khuấy dung dịch chứa etyl 2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat (402 mg, 2,0 mmol) trong morpholin (5 mL) ở 100 °C trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được etyl 2-morpholino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (450 mg, 89%). ESI-MS *m/z*: 253,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 155 bước c:



Khuấy dung dịch chứa etyl 2-morpholino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat (400 mg, 1,58 mmol), iodometan (1127 mg, 7,93 mmol), t-BuONa (303 mg, 3,16 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng sắc ký nhanh thu được etyl 1-metyl-2-morpholino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (320 mg, 76%). ESI-MS *m/z*: 267,0 $[M+H]^+$.

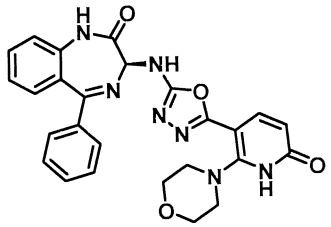
Ví dụ 155 bước d:



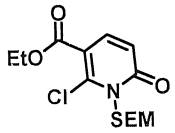
Hợp chất của Ví dụ 155 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 1-metyl-2-morpholino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-

morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 512,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21-3,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,67-3,70 (m, 4H), 3,88 (s,1H), 5,12-5,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,40-6,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 7,44 – 7,57(m, 5H), 7,65 – 7,68 (m, 1H), 7,70-7,86 (m, 1H), 9,01-9,04 (m, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 156:

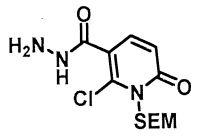


Ví dụ 156 bước a:



Hòa tan etyl 2-morpholino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat, từ Ví dụ 155 bước b, (500 mg, 1,98 mmol) trong DMF (10 mL) và làm lạnh trong bể nước đá. Thêm NaH (105 mg, 2,62 mmol) và sau đó thêm SEMCl (420 mg, 2,52 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Thêm nước (10 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA (20 mL ×3). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô thu được etyl 2-clo-6-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (510 mg, 67%). ESI-MS *m/z*: 383,2 $[M+H]^+$.

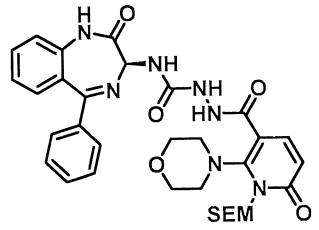
Ví dụ 156 bước b:



Đun hồi lưu dung dịch chứa etyl 2-clo-6-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat (510 mg, 1,33 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (10 mL) trong EtOH (10 mL) trong 5 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được 2-clo-6-oxo-1-((2-

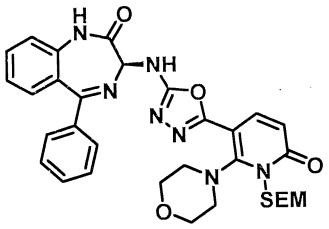
(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,6-dihydropyridin-3-carbohydrazit ở dạng chất rắn màu vàng (300 mg, 61%). ESI-MS *m/z*: 369,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 156 bước c:



Thêm CDI (132 mg, 0,81 mmol) vào dung dịch chứa (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (**A**) từ Ví dụ 136 các bước f và/hoặc i (186 mg, 0,74 mmol) trong MeCN (3 mL) và DMF (0,6 mL) và sau đó khuấy trong 1 giờ. Sau đó thêm 2-clo-6-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,6-dihydropyridin-3-carbohydrazit (300 mg, 0,81 mmol) vào và sau đó khuấy trong 72 giờ và sau đó tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được (S)-2-(2-morpholino-6-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,6-dihydropyridin-3-cacbonyl)-N-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)hydrazin-1-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng nhợt (300 mg, 63%). ESI-MS *m/z*: 646,4 $[M+H]^+$.

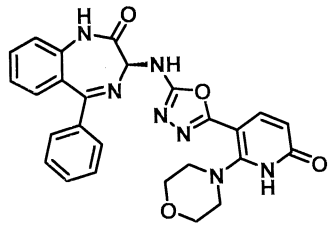
Ví dụ 156 bước d:



Khuấy dung dịch chứa (S)-2-(2-morpholino-6-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,6-dihydropyridin-3-cacbonyl)-N-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)hydrazin-1-carboxamit (300 mg, 0,46 mmol), TsCl (132,8 mg, 0,69 mmol), DMAP(20 mg) và TEA (0,5 mL) trong DCM (5 mL) trong 2 giờ và sau đó cô hỗn hợp này. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được (S)-3-((5-(2-morpholino-6-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-

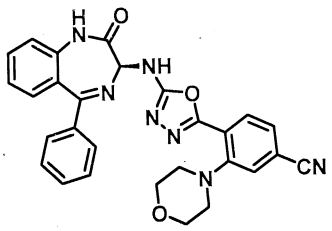
1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on ở dạng chất rắn màu vàng (200 mg, 69%). ESI-MS *m/z*: 628,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 156 bước e:



Hòa tan (S)-3-((5-(2-morpholino-6-oxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (200 mg, 0,32 mmol) trong DCM (8 mL) và làm nguội đến 0 °C và thêm TFA (4 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó cô. Hòa tan phần cặn trong DCM và sau đó cô hai chu kỳ. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được (S)-3-((5-(2-morpholino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on ở dạng chất rắn màu trắng (51 mg, 32%). ESI-MS *m/z*: 498,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3,12 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,65 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,59 (m, 5H), 7,60 – 7,78 (m, 2H), 8,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

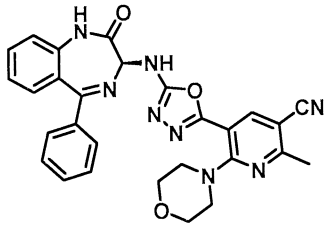
Ví dụ 157:



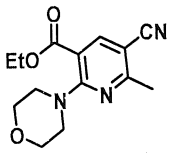
Hợp chất của Ví dụ 157 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 4-xyano-2-morpholinobenzoic, được điều chế trong Ví dụ 131, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-

2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 506,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94-2,97 (m, 4H), 3,67-3,74 (m, 4H), 5,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 -7,75 (m, 11H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 158:

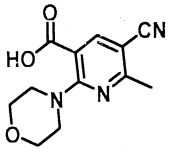


Ví dụ 158 bước a:



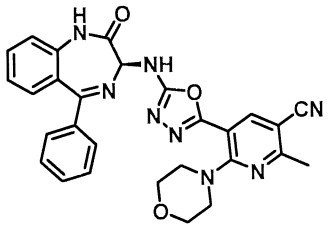
Khuấy dung dịch chứa etyl 2-clo-5-xyano-6-metylnicotinat (1 g, 4,5 mmol) và K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol) trong morpholin (5 mL) trong 3 giờ ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EA(x3). Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký silica gel bằng EtOAc/PE thu được 970 mg hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS *m/z*: 276,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158 bước b:



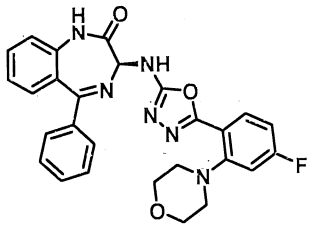
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 1 (100 mg, 0,36 mmol), $LiOH.H_2O$ (31 mg, 0,73 mmol), trong THF (5 mL) và nước (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó điều chỉnh độ pH đến 2 bằng HCl 0,5M. Loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu hồng (80 mg, 89%). ESI-MS *m/z*: 248,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 158 bước c:

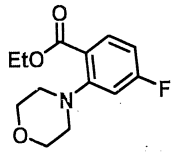


Hợp chất của Ví dụ 158 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 5-xyano-6-metyl-2-morpholinonicotinic được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 521,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,55 (s, 3H), 3,33 – 3,40 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 5,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,42 (m, 3H), 7,39 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 159:

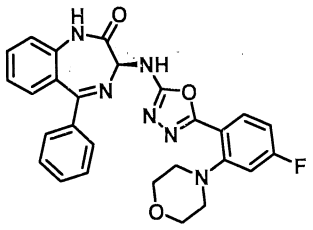


Ví dụ 159 bước a:



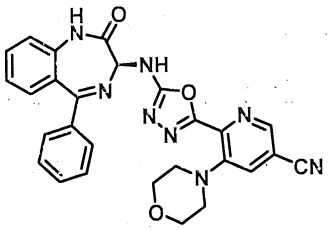
Khuấy dung dịch chứa axit 4-flo-2-morpholinobenzoic, được điều chế trong Ví dụ 127 bước a (2,25 g, 10 mmol) và H_2SO_4 (10 mL) trong EtOH (50 mL) trong 18 giờ ở 80 °C. Loại bỏ dung môi, thêm H_2O (100 mL) vào và chiết bằng Ea(3x). Điều chỉnh độ pH của lớp nước đến 9~10 và chiết bằng EA(3x). Gom các lớp hữu cơ lại và cô thu được etyl 4-flo-2-morpholinobenzoat ở dạng chất rắn màu trắng (1270 mg, 50%). ESI-MS *m/z*: 254,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 159 bước b:

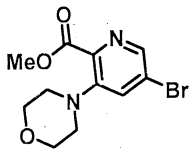


Ví dụ 159 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 4-flo-2-morpholinobenzoat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 499,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 2,94 – 3,04 (m, 4H), 3,77 – 3,87 (m, 4H), 5,30 (s, 1H), 6,82 – 7,02 (m, 2H), 7,23 – 7,83 (m, 10H).

Ví dụ 160:

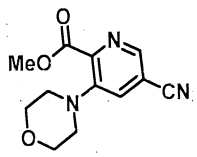


Ví dụ 160 bước a:



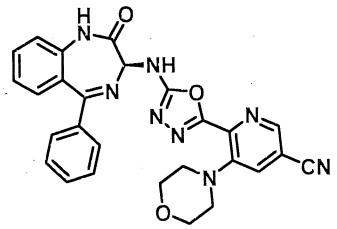
Khuấy dung dịch chứa metyl 5-bromo-3-flopicolinat (1,0 g, 4,29 mmol), K_2CO_3 (1,2 g, 8,58 mmol) trong morpholin (10 mL) ở 120 °C trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (150 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (950 mg, 74%). ESI-MS *m/z*: 300,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 160 bước b:



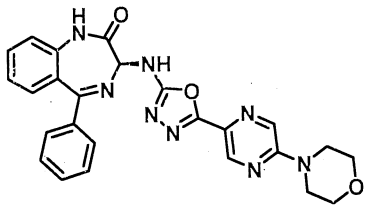
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (900 mg, 3,00 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (693 mg, 0,60 mmol), Zn $(CN)_2$ (696 mg, 6,00 mmol) trong DMF (5 mL) ở 120 °C trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 ml) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (330 mg, 44%). ESI-MS *m/z*: 248,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 160 bước c:

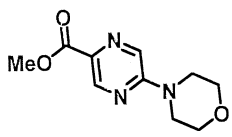


Hợp chất của Ví dụ 160 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-xyano-3-morpholinopicolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 507,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02-3,04 (m, 4H), 3,71-3,73 (m, 4H), 5,19-5,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,44 – 7,55(m, 5H), 7,65 – 7,70(m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,72 (s, 1H),9,42-9,45 (m, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 161:



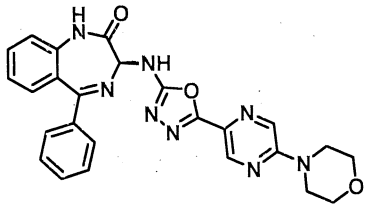
Ví dụ 161 bước a:



Thêm K_2CO_3 (2,4 g, 17,4 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (1,0 g, 5,79 mmol) và morpholin (756 mg, 8,69 mmol) trong DMSO (10 mL).

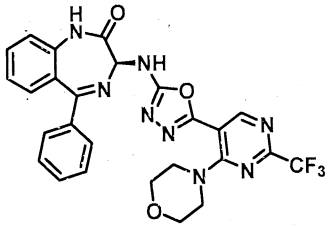
Gia nhiệt hỗn hợp này đến 100 °C trong 4 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (20 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA(20 mLx3). Rửa pha hữu cơ được gom lại bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (850 mg), chất rắn này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 224,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 161 bước b:

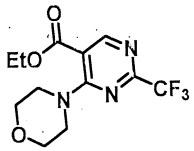


Hợp chất của Ví dụ 161 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-morpholinopyrazin-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 483,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,62 – 3,79 (m, 8H), 5,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,80 (m, 9H), 8,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,83 – 10,93 (m, 1H).

Ví dụ 162:



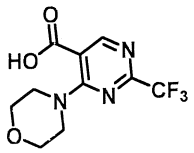
Ví dụ 162 bước a:



Khuấy dung dịch chứa etyl 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (0,5 g, 1,97 mmol) trong morpholin (5 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này.

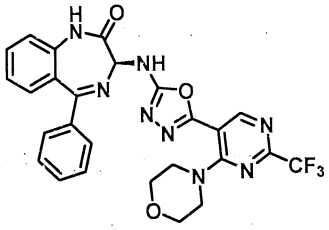
Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (PE:EA =2:1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,6 g, 100%). ESI-MS *m/z*: 306,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 162 bước b:



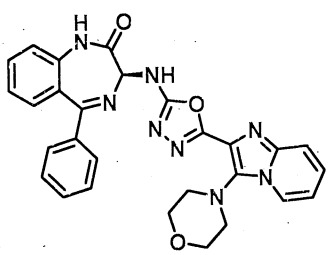
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 1 (600 mg, 1,97 mmol) , LiOH (189 mg, 7,88 mmol) trong THF (5 mL) và nước (5 mL) ở 70 °C trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (0,45 g, 82%). ESI-MS *m/z*: 278,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 162 bước c:

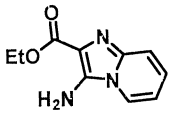


Hợp chất của Ví dụ 162 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 4-morpholino-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 551,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,50 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 5,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,62 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 163:

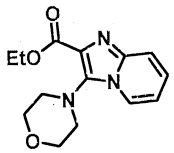


Ví dụ 163 bước a:



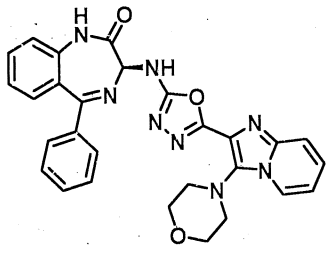
Khuấy hỗn hợp gồm 2-aminopyridin (940 mg, 10 mmol) và dung dịch etyl glyoxalat (dung dịch 50% trong toluen) (2 mL, 10 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 phút. Sau đó thêm THF (20 mL) và DABCO (1,12 g, 10 mmol) vào. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0–5 °C và thêm TMSCN (1,25 mL, 1 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này dưới sự chiếu xạ vi sóng ở 120 °C. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm tra bằng TLC, 15 phút), làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn (600 mg) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS *m/z*: 206,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 163 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (600 mg, 2,92 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy) etan (1,01g, 4,39 mmol) và Cs_2CO_3 (2,85 g, 8,76 mmol) trong DMA (20 mL) trong 4 giờ ở 120 °C. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (500 mg). ESI-MS *m/z*: 276,2 $[M+H]^+$.

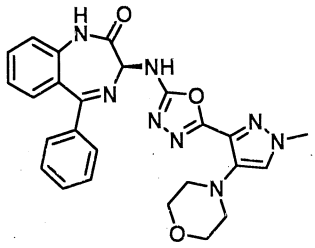
Ví dụ 163 bước c:



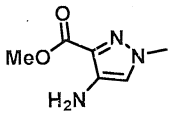
Hợp chất của Ví dụ 163 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-

morpholinoimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 521,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,34 (s, 1H), 7,08 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,33 (m, 1H), 7,34 – 7,70 (m, 10H), 8,46 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H).

Ví dụ 164:

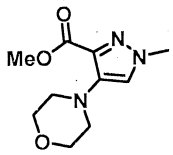


Ví dụ 164 bước a:



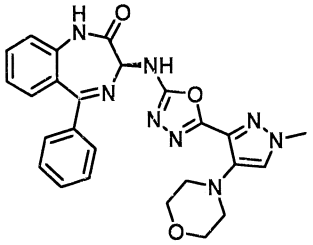
Khuấy dung dịch chứa metyl 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-carboxylat (1,0 g, 5,41 mmol) và Pd/C (200 mg) trong MeOH (60 mL) trong 1 giờ ở 25 °C. Lọc bỏ Pd/C và cô dịch lọc thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (800 mg, 95%).

Ví dụ 164 bước b:



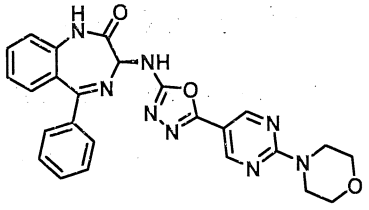
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (775 mg, 5 mmol), 1-clo-2-(2-cloetoxy)etan (1420 mg, 10 mmol), KI (1660 mg, 10 mmol) và K_2CO_3 (2070 mg,15 mmol) trong DMF (60 mL) trong 3 giờ ở 120 °C. Loại bỏ dung môi và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. (450 mg, 40%). ESI-MS *m/z*: 226,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 164 bước c:

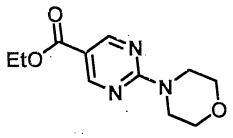


Hợp chất của Ví dụ 164 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 1-metyl-4-morpholino-1H-pyrazol-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 485,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,94 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,86 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 5,09 – 5,19 (m, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,75 (m, 7H), 9,05 (m, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ví dụ 165:

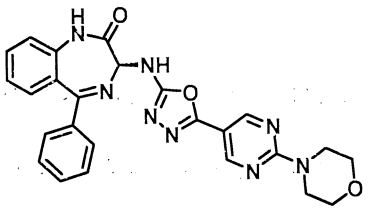


Ví dụ 165 bước a:



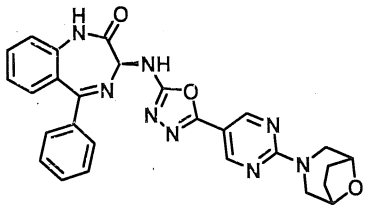
Khuấy dung dịch chứa etyl 4-clopyrimidin-5-carboxylat (0,90 g, 5,0 mmol) trong morpholin (5 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (PE:EA =2:1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (869 mg, 74%). ESI-MS *m/z*: 238,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 165 bước b:



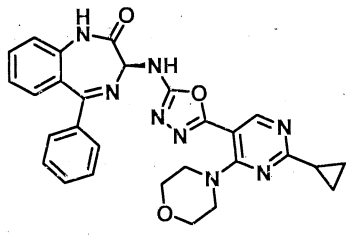
Hợp chất của Ví dụ 165 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-morpholinopyrimidin-5-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 483,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,69 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,81 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 5,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,61 (m, 5H), 7,61 – 7,75 (m, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 166:

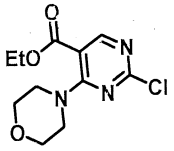


Hợp chất của Ví dụ 166 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-5-carboxylat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế etyl 2-morpholinopyrimidin-5-carboxylat trong Ví dụ 165 bước a, được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 509,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,84 (dd, *J* = 8,5, 4,3 Hz, 2H), 3,16 (dd, *J* = 13,4, 2,5 Hz, 2H), 4,29 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 4,37 – 4,55 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,40 (m, 3H), 7,43 – 7,58 (m, 5H), 7,68 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,82 – 11,07 (m, 1H).

Ví dụ 167:

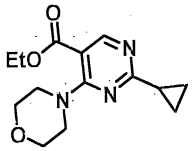


Ví dụ 167 bước a:



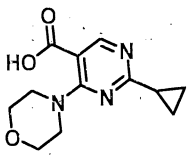
Thêm từng giọt dung dịch morpholin (0,79 g) trong DMF (20 mL) vào etyl 2,4-diclopyrimidin-5-carboxylat (2 g, 9,1 mmol) trong DMF (100 mL). Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA(x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ và cô. Chạy sắc ký phần cặn (silica gel, PE:EA =10:1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,0 g, 41%). ESI-MS *m/z*: 272,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167 bước b:



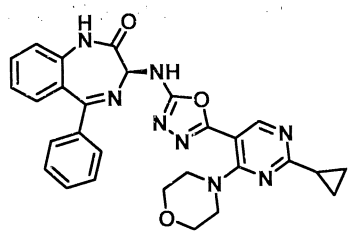
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (0,8 g, 3,0 mmol), axit xyclopropylboronic (360 mg, 4,2 mmol), $Pd(DtBPF)Cl_2$ (196 mg, 0,3 mmol) và Cs_2CO_3(1,47 g, 4,5 mmol) trong dioxan (30 mL) trong 3 giờ ở 100 °C trong môi trường khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp bằng EA, rửa bằng nước (x2). Làm khô lớp hữu cơ, cô và tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA=3:1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (420 mg, 50%). ESI-MS *m/z*: 278,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167 bước c:



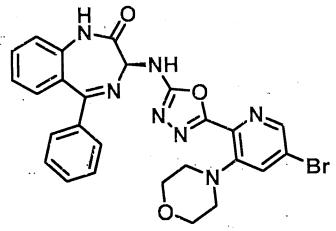
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (400 mg, 1,44 mmol), LiOH (140 mg, 5,78 mmol) trong MeOH (2mL) và nước (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 50%). ESI-MS *m/z*: 250,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 167 bước d:



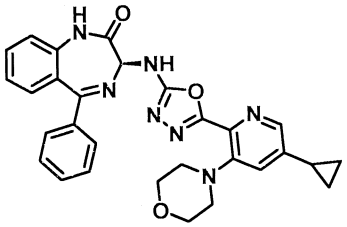
Hợp chất của Ví dụ 167 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 2-xyclopropyl-4-morpholinopyrimidin-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 523,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 – 1,10 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 3,37 (q, *J* = 3,6 Hz, 4H), 3,64 (m, 4H), 5,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 168:

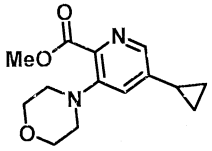


Hợp chất của Ví dụ 168 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-bromo-3-morpholinopicolinat, được điều chế trong Ví dụ 160 bước a, được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 560,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,72 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 5,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,60 (m, 8H), 7,69 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H).

Ví dụ 169:

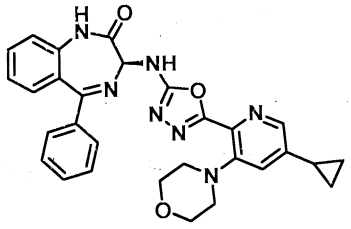


Ví dụ 169 bước a:



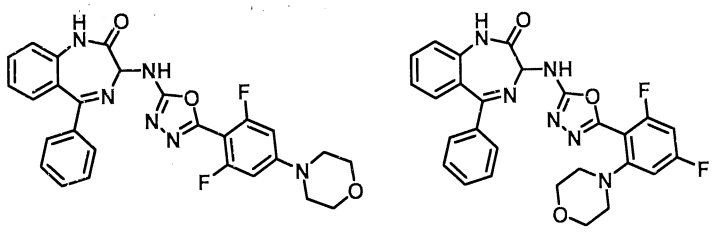
Khuấy dung dịch chứa metyl 5-bromo-3-morpholinopicolinat, được điều chế trong Ví dụ 160 bước a, (753 mg, 2,5 mmol), K_2CO_3 (1,73 g, 12,5 mmol), axit xyclopropylboronic (1,07 g,12,5 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (183 mg,0,25 mmol) trong dioxan (10 mL) trong 1 giờ ở 80 °C trong lò vi sóng. Cô hỗn hợp này trong chân không và pha loãng bằng nước (100 mL). Chiết dung dịch thu được bằng EA (100 mLx3). Làm khô lớp hữu cơ và cô thu được 1,0 g hợp chất mong muốn (thô), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 263,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 169 bước b:

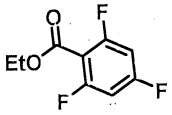


Hợp chất của Ví dụ 169 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-xyclopropyl-3-morpholinopicolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 522,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (dt, J = 6,8, 3,3 Hz, 2H), 1,07 (dt, J = 8,6, 3,2 Hz, 2H), 2,04 (tt, J = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 5,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,41 (m, 4H), 7,44 – 7,58 (m, 5H), 7,69 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Các Ví dụ 170 và 171:

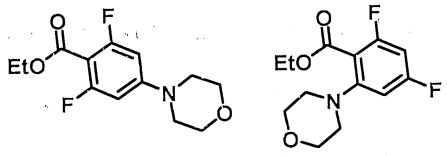


Các Ví dụ 170 và 171 bước a:



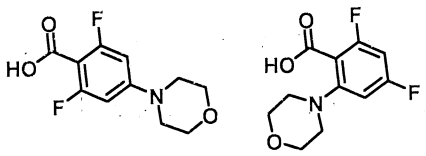
Khuấy dung dịch chứa axit 2,4,6-triflobenzoic (2,00 g, 10,1 mmol), H_2SO_4 (3 mL, 6 mmol) trong EtOH (10 mL) trong 12 giờ ở 80 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EA(x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ và cô thu được 2,34 g hợp chất mong muốn (thô) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: cần thiết $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 170 và 171 bước b:



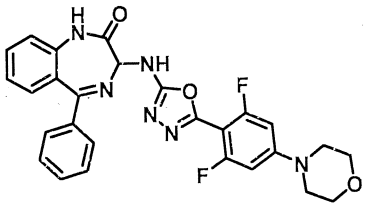
Khuấy dung dịch chứa etyl 2,4,6-triflobenzoat (2,34 g, 11,5 mmol), morpholin (999 mg, 11,5 mmol) và K_2CO_3 (2,76 g, 20,0 mmol) trong DMF (10 mL) trong 12 giờ ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EA(x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ và cô thu được 2,31 g hỗn hợp của hợp chất mong muốn (thô) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 272,1 $[M+H]^+$.

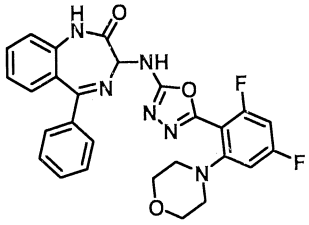
Các Ví dụ 170 và 171 bước c:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (2,31 g, 2,94 mmol) và NaOH (500 mg) trong MeOH (5 mL) và nước (5 mL) trong 5 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,79 g, 86%). ESI-MS *m/z*: 244,1 $[M+H]^+$.

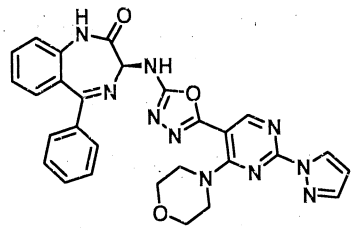
Các Ví dụ 170 và 171 bước d:



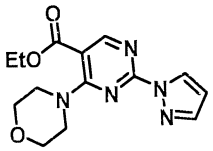


Các hợp chất của các Ví dụ 170 và 171 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ 151 trong đó axit 2,6-diflo-4-morpholinobenzoic và axit 2,4-diflo-6-morpholinobenzoic, một cách tương ứng, được sử dụng thay cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. Ví dụ 170: ESI-MS *m/z*: 517,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ3,30 (m, 4H),3,72 (m, 4H), 5,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 7,25 – 7,38 (m, 3H), 7,43 – 7,58 (m, 5H), 7,68 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H). Ví dụ 171: ESI-MS *m/z*: 517,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,91 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,61 (q, *J* = 3,9 Hz, 4H), 5,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,75 – 7,12 (m, 2H), 7,21 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,61 (m, 5H), 7,64 – 7,77 (m, 1H), 9,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 172:

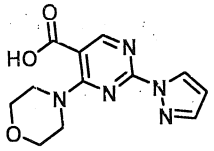


Ví dụ 172 bước a:



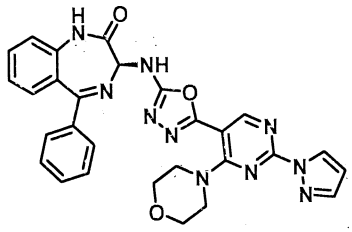
Khuấy dung dịch chứa etyl 2-clo-4-morpholinopyrimidin-5-carboxylat, được điều chế tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 145 (0,54 g, 2 mmol), 1H-pyrazol(0,27 g, 4 mmol) và Cs_2CO_3(1,30 g, 4 mmol) trong DMF (20 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EA(x3). Cô lớp hữu cơ thu được chất rắn màu vàng (0,6 g, 99%). ESI-MS *m/z*: 304,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 172 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (0,6 g, 1,98 mmol), LiOH (71 mg, 2,97 mmol), trong THF (10 mL) và nước (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 37%). ESI-MS *m/z*: 276,2 $[M+H]^+$.

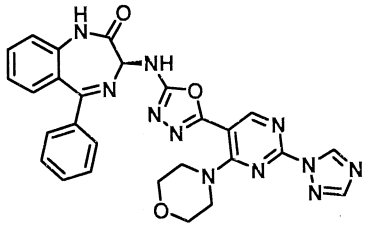
Ví dụ 172 bước c:



Hợp chất của Ví dụ 172 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 4-morpholino-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-5-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 549,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,53 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 5,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 – 6,67 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,36

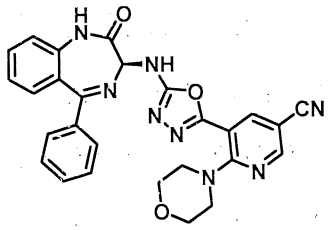
(m, 2H), 7,46 – 7,55 (m, 5H), 7,63 – 7,73 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 173:

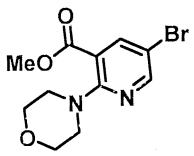


Hợp chất của Ví dụ 173 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 4-morpholino-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrimidin-5-carboxylic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 4-morpholino-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-5-carboxylic được mô tả trong Ví dụ 172 bước b, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS m/z: 550,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (m, 4H), 3,69 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 5,16 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,41 (m, 3H), 7,42 – 7,62 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ví dụ 174:



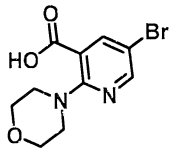
Ví dụ 174 bước a:



Khuấy dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-clonicotinat (5,0 g, 20,0 mmol) trong morpholin (20 mL) trong 1 giờ ở 120 °C. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng cột sắc ký C18

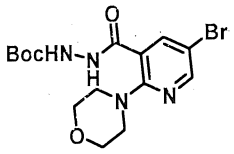
pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (5,4 g, 90%). ESI-MS *m/z*: 302,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174 bước b:



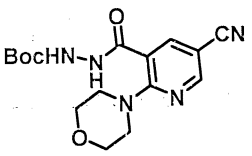
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,3 g, 4,3 mmol), LiOH (517 mg, 21,6 mmol) trong THF/H_2O (10 mL) (1/1) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 4 bằng HCl 3N và chiết bằng EA. Cô dung dịch này và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,1 g, 88%). ESI-MS *m/z*: 287,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174 bước c:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (1,1 g, 3,83 mmol), tert-butyl hydrazincarboxylat (607 mg, 4,59 mmol), HATU (1,75 g, 4,60 mmol), DIPEA (1,48 g, 11,49 mmol) trong DMF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tinh chế dung dịch này bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,3 g, 85%). ESI-MS *m/z*: 403,2 $[M+H]^+$.

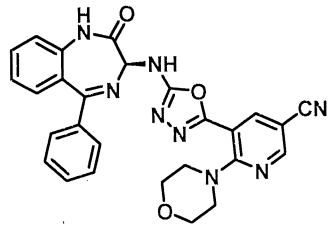
Ví dụ 174 bước d:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước c (1,3 g, 3,24 mmol), $Zn(CN)_2$ (752 mg, 6,28 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (750 mg, 0,62 mmol) trong DMF (20 mL) ở 120 °C trong 1 giờ. Tinh chế dung dịch này bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được

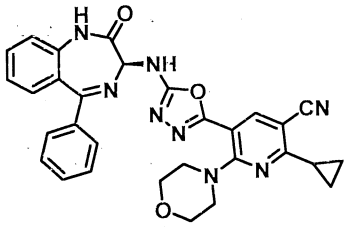
tert-butyl 2-(5-xyano-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,0 g, 89%). ESI-MS *m/z*: 348,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 174 bước e:

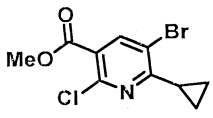


Ví dụ 174 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 tert-butyl 2-(5-xyano-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho tert-butyl 2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat. ESI-MS *m/z*: 507,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,30-3,40 (m, 4H), 3,65-3,67 (m, 4H), 5,14-5,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,30 (m, 1H), 7,33 – 7,36 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 5H), 7,65 – 7,69 (m, 1H), , 8,25 (m, 1H), 8,69 – 8,70 (m, 1H),9,22-9,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 175:



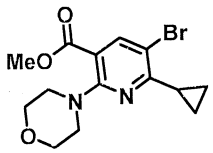
Ví dụ 175 bước a:



Hòa tan metyl 5-bromo-2-clonicotinat (1,2 g, 4,8 mmol) và kali xyclopropyl trifloborat (2,13 g, 14,4 mmol) trong AcOH (30 mL) và nước (30 mL). Thêm TFA (0,36 mL, 4,8 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Thêm $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (11,6 g, 43,2 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 70 °C trong môi trường khí N_2. Sau 48 giờ làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và thêm dung

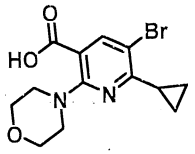
dịch Na_2CO_3 bão hòa và sau đó lọc bỏ chất rắn. Chiết dịch lọc bằng EA (200 mL×3). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE: EA = 100:1 đến 50:1) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (269 mg,) và vật liệu ban đầu (696 mg). ESI-MS *m/z*: 292,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 175 bước b:



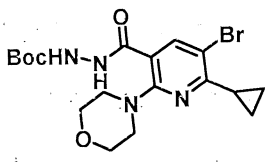
Hòa tan hợp chất thu được từ bước a (269 mg, 0,92 mmol) trong morpholin (3 mL) và gia nhiệt hỗn hợp đến 100 °C trong 1 giờ. Thêm nước vào (10 mL) và chiết hỗn hợp bằng EA (20 mL×3) và làm khô pha hữu cơ đã được gom lại và cô thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (400 mg,). ESI-MS *m/z*: 343,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 175 bước c:



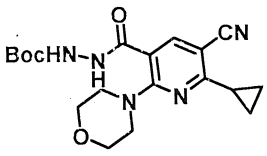
Hòa tan hợp chất thu được từ bước b (400 mg, 1,17 mmol) trong THF (3 mL) và nước (1 mL). Thêm LiOH (56 mg, 2,34 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 50 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và thêm dung dịch HCl 6M vào để điều chỉnh độ pH đến 3 và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (300 mg,78%). ESI-MS *m/z*: 327,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 175 bước d:



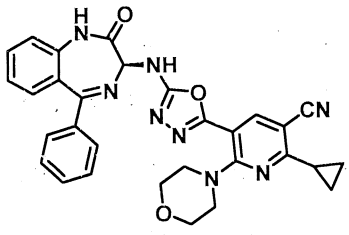
Hòa tan hợp chất thu được từ bước c (300 mg, 0,92 mmol) trong DMF (5 mL) và thêm $BocNHNH_2$ (242 mg, 1,83 mmol) vào. Thêm HATU (697 mg, 1,83 mmol) và DIPEA (0,3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm nước (10 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA (15 mL×3). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký gel (PE/EA = 3/1) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (350 mg, 86%). ESI-MS *m/z*: 441,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 175 bước e:



Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (183,28 mg, 0,158 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất thu được từ bước 4 (350 mg, 0,79 mmol) và $Zn(CN)_2$ (183 mg, 1,58 mmol) trong DMF (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 120 °C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch $FeSO_4$ bão hòa vào và chiết hỗn hợp bằng EA (50 mL ×3). Rửa pha hữu cơ được gom lại bằng nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (290 mg, 95%). ESI-MS *m/z*: 388,4 $[M+H]^+$.

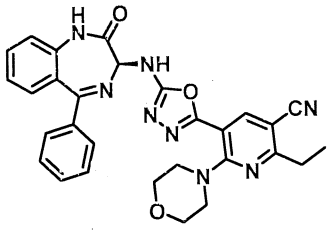
Ví dụ 175 bước f:



Hợp chất của Ví dụ 175 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 tert-butyl 2-(5-xyano-6-xyclopropyl-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho tert-butyl 2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat. ESI-MS *m/z*: 547,2

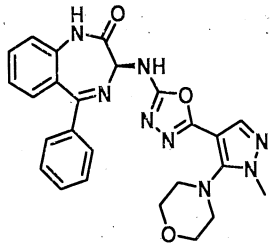
$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 – 1,23 (m, 4H), 2,24 – 2,48 (m, 1H), 3,18 – 3,43 (m, 4H), 3,64 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 5,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,61 (m, 8H), 7,68 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 176:

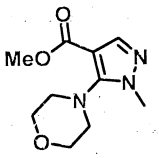


Hợp chất của Ví dụ 176 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 tert-butyl 2-(5-xyano-6-etyl-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế tert-butyl 2-(5-xyano-6-xyclopropyl-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 175 bước e, được sử dụng thay thế cho tert-butyl 2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat. ESI-MS *m/z*: 535,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (m, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 5,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,39 (m, 3H), 7,40 – 7,59 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 177:

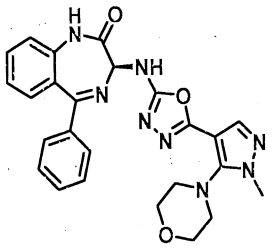


Ví dụ 177 bước a:



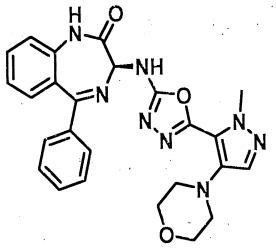
Khuấy dung dịch chứa hợp chất etyl 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (1,69 g, 10 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy) etan (3,45 g,15 mmol) và Cs_2CO_3 (9,77 g, 30 mmol) trong DMA (30 mL) qua đêm ở 120 °C. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn 700mg (thô). ESI-MS *m/z*: 240,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 177 bước b:

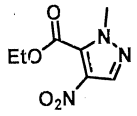


Hợp chất của Ví dụ 177 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 1-metyl-5-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 485,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 3,19 (dd, J = 5,7, 3,5 Hz, 4H), 3,83 (d, J = 6,5 Hz, 7H), 5,29 (s, 1H), 7,26 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,48 (m, 3H), 7,49 – 7,59 (m, 3H), 7,64 – 7,69 (m, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ví dụ 178:



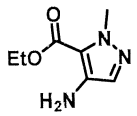
Ví dụ 178 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 1-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-5-carboxylic (1,03 g, 6 mmol), EtBr (3 mL) và K_2CO_3 (1,66 g, 12 mmol) trong DMF (30 mL) trong 1 giờ ở 60

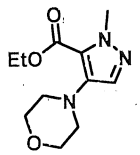
°C. Sau đó rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng EA(3x) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. (995 mg, 83%). ESI-MS *m/z*: 200,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 178 bước b:



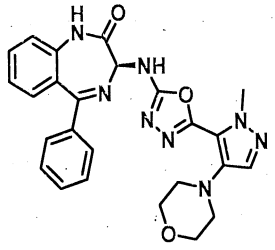
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (995 mg, 5 mmol) và Pd/C (200 mg) trong EtOH (50 mL) trong 3 giờ ở 25 °C. Lọc bỏ Pd/C và cô dịch lọc thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. (845 mg, 100%). ESI-MS *m/z*: 170,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 178 bước c:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (845 mg, 5 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (2,3 g, 10 mmol), NaI (1,5 g, 10 mmol) và K_2CO_3 (2,8 g, 20 mmol) trong DMA (50 mL) trong 3 giờ ở 120 °C. Loại bỏ dung môi và tinh chế cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu nâu. (720 mg, 60%). ESI-MS *m/z*: 240,2 $[M+H]^+$.

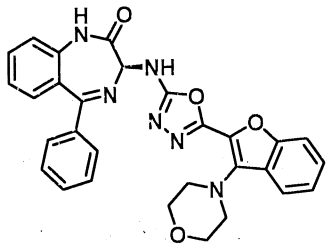
Ví dụ 178 bước d:



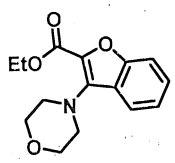
Hợp chất của Ví dụ 178 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 1-metyl-4-morpholino-1H-pyrazol-5-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-

(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 485,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,84 – 2,93 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,62 (m, 9H), 7,63 – 7,75 (m, 1H), 9,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 179:

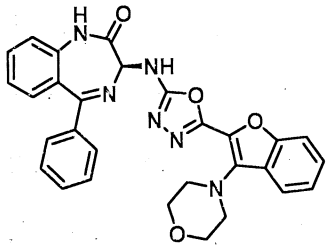


Ví dụ 179 bước a:



Khuấy dung dịch chứa etyl 3-aminobenzofuran-2-carboxylat (1,03 g, 5 mmol) và NaH (480 mg, 12 mmol) trong DMF (30 mL) trong 0,5 giờ ở 0 °C. Sau đó thêm 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (1,38 g, 6 mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm H_2O (50 mL) vào và chiết bằng EA(3x). Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu nâu nhạt. (530 mg, 40%). ESI-MS *m/z*: 276,2 $[M+H]^+$.

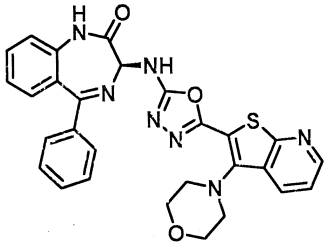
Ví dụ 179 bước b:



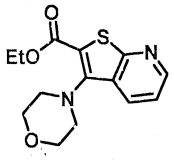
Hợp chất của Ví dụ 179 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholinobenzofuran-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 521,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,32

(m, 4H), 3,74 (m, 4H), 5,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,75 (m, 12H), 7,86 – 8,00 (m, 1H), 9,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 180:

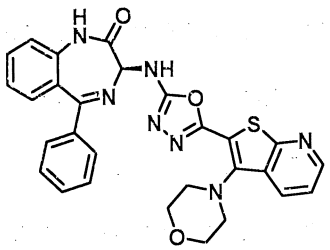


Ví dụ 180 bước a:



Khuấy dung dịch chứa etyl 3-aminothieno[2,3-b]pyridin-2-carboxylat (500 mg, 2,25 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (1,38 g, 6 mmol) và Cs_2CO_3 (1,63 g, 5 mmol) trong DMA (30 mL) trong 3 giờ ở 80 °C. Thêm H_2O (50 mL) vào và chiết bằng EA(3x). Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu nâu nhạt. (500 mg, 76%). ESI-MS *m/z*: 293,2 $[M+H]^+$.

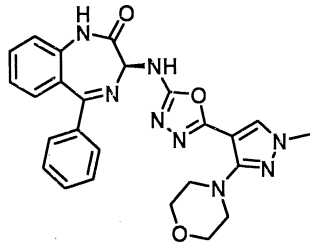
Ví dụ 180 bước b:



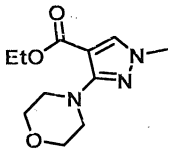
Hợp chất của Ví dụ 180 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholinothieno[2,3-b]pyridin-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 538,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,30 – 3,17 (m, 4H), 3,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 5,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29

(t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 – 7,42 (m, 6H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 181:

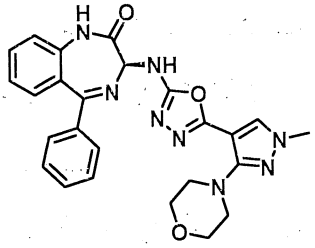


Ví dụ 181 bước a:



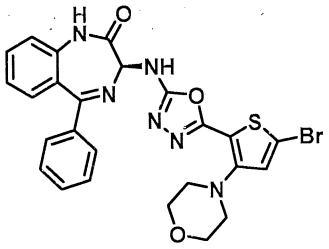
Khuấy dung dịch chứa etyl 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (500 mg, 2,95 mmol), Cs_2CO_3 (2,9 g, 8,87 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy) etan (1,37 g, 5,90 mmol) trong DMA (10mL) ở 120 °C qua đêm. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng sắc ký nhanh thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (610 mg, 87%). ESI-MS *m/z*: 240,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 181 bước b:

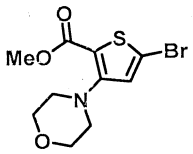


Hợp chất của Ví dụ 181 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 1-metyl-3-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 485,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14-3,15 (m, 4H), 3,65-3,67 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 5,07-5,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,45-7,51 (m, 6H), 8,04 (s, 1H), 8,90-8,93 (m, 1H), 10,86-11,07 (m, 1H).

Ví dụ 182:

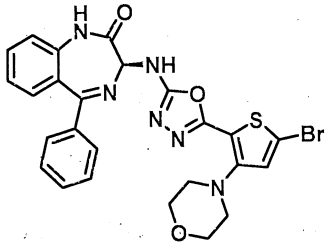


Ví dụ 182 bước a:



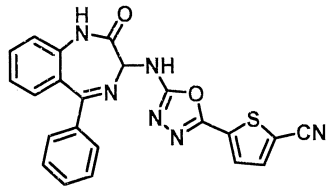
Khuấy dung dịch chứa metyl 3-amino-5-bromothiophen-2-carboxylat (880 mg, 3,72 mmol), Cs_2CO_3 (3,64 g, 11,16 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy) etan (1,73 g, 7,45 mmol) trong DMA (10 mL) ở 80 °C qua đêm. Sau đó thêm H_2O (20 ml) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (540 mg, 48%). ESI-MS *m/z*: 307,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 182 bước b:



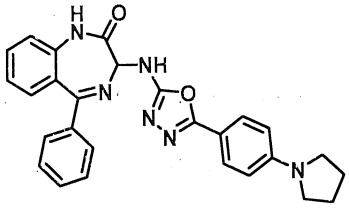
Hợp chất của Ví dụ 182 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-bromo-3-morpholinothiophen-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 566,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,06-3,07 (m, 4H), 3,64-3,70 (m, 4H), 5,09-5,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,41-7,49 (m,5H), 7,51-7,68 (m, 1H), 9,11-9,13 (m, 1H), 10,94-10,99 (m, 1H).

Ví dụ 183:



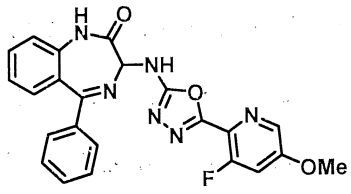
Hợp chất của Ví dụ 183 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-xyanothiophen-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 427,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 184:



Hợp chất của Ví dụ 184 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(pyrolidin-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 465,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98 (q, J = 4,7, 3,1 Hz, 4H), 3,35 (q, J = 4,7, 3,1 Hz, 4H), 5,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,32 – 6,78 (m, 2H), 7,22 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,59 (m, 5H), 7,58 – 7,77 (m, 3H), 8,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

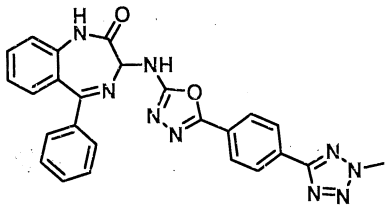
Ví dụ 185:



Hợp chất của Ví dụ 185 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-flo-5-metoxypicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*:

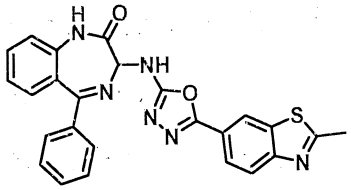
455,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,93 (s, 3H), 5,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,39 (m, 3H), 7,40 – 7,58 (m, 5H), 7,60 – 7,72 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 186:



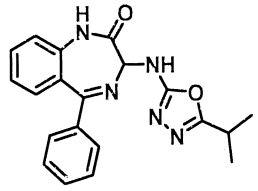
Hợp chất của Ví dụ 186 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 478,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,45 (s, 3H), 5,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,59 (m, 5H), 7,63 – 7,73 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 187:



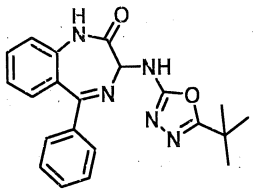
Hợp chất của Ví dụ 187 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-metylbenzo[d]thiazol-6-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 467,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 5H), 7,39 – 7,20 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 2,83 (s, 3H).

Ví dụ 188:



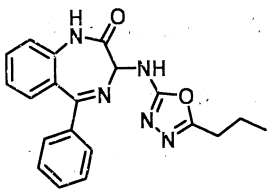
Hợp chất của Ví dụ 188 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit isobutyric được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 362,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 3,02 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,58 (m, 5H), 7,65 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 189:



Hợp chất của Ví dụ 189 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit pivalic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 376,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (s, 9H), 5,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,37 (m, 3H), 7,39 – 7,58 (m, 5H), 7,65 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

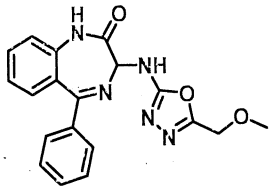
Ví dụ 190:



Hợp chất của Ví dụ 190 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit butyric được sử

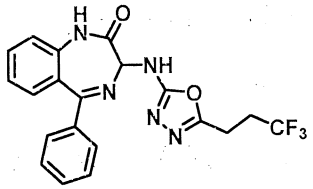
dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 362,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,64 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 – 7,58 (m, 8H), 7,65 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 191:



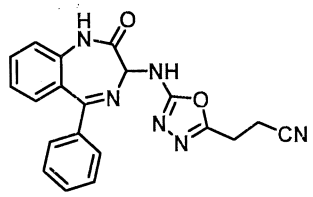
Hợp chất của Ví dụ 191 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-metoxyaxetic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 364,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,29 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,59 (m, 5H), 7,63-7,68 (m, 1H), 9,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 192:



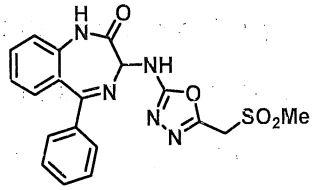
Hợp chất của Ví dụ 192 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4,4,4-triflobutanoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 416,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,58 – 2,81 (m, 2H), 2,98 (dd, *J* = 8,7, 6,5 Hz, 2H), 5,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,60 (m, 5H), 7,63-7,68 (m, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 193:



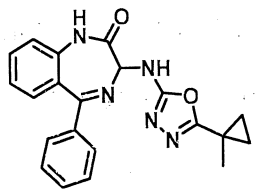
Hợp chất của Ví dụ 193 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-xyanopropanoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 373,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 7,18 – 7,37 (m, 3H), 7,38 – 7,58 (m, 5H), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 194:



Hợp chất của Ví dụ 194 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(metylsulfonyl)axetic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 412,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,13 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 5,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,40 (m, 3H), 7,38 – 7,59 (m, 5H), 7,63-7,68 (m, 1H), 9,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

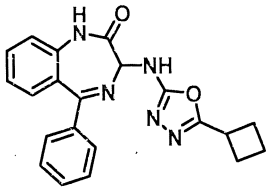
Ví dụ 195:



Hợp chất của Ví dụ 195 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic.

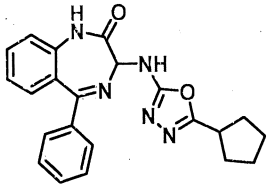
ESI-MS *m/z*: 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,77 – 0,92 (m, 2H), 1,00 – 1,10 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 5,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,58 (m, 8H), 7,61-7,67 (m, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 196:



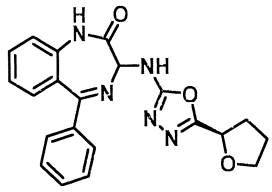
Hợp chất của Ví dụ 196 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit xyclobutancarboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 374,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,79 – 2,12 (m, 2H), 2,13 – 2,39 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,19 – 7,58 (m, 8H), 7,65 (m, 1H), 8,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 197:



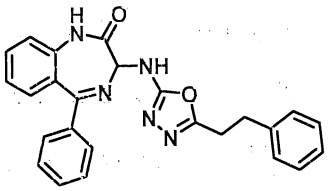
Hợp chất của Ví dụ 197 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit xyclopentancarboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 388,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,52 – 1,83 (m, 6H), 1,87 – 2,07 (m, 2H), 3,08 – 3,25 (m, 1H), 5,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,37 (m, 3H), 7,38 – 7,58 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 198:



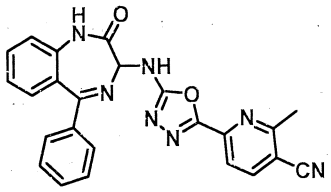
Hợp chất của Ví dụ 198 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit (R)-tetrahydrofuran-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 390,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,82 – 2,30 (m, 4H), 3,74 – 3,86 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 5,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,71 (m, 6H), 8,93 (m, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 199:



Hợp chất của Ví dụ 199 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-phenylpropanoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 424,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,90 – 3,09 (m, 4H), 5,02 (s, 1H), 7,14 – 7,71 (m, 14H), 8,73 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

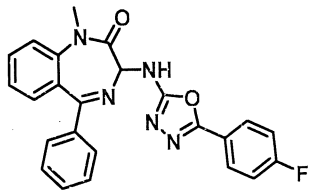
Ví dụ 200:



Hợp chất của Ví dụ 200 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 5-xyano-axit 6-metylpicolinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 436,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,73 (s, 3H), 5,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H),

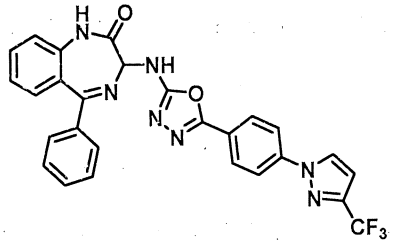
7,21 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 201:



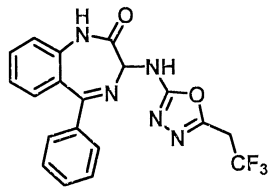
Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 7 (0,2 g, 0,48 mmol), K_2CO_3 (0,13 g, 0,96 mmol) MeI (68 mg, 0,48 mmol) trong DMF (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EA và rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (31,2 mg, 15,2%). ESI-MS m/z: 428,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,44 (s, 3H), 5,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,62 (m, 9H), 7,77 (m, 2H), 7,83 – 7,96 (m, 2H), 9,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Ví dụ 202:



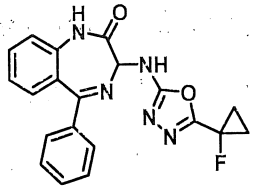
Hợp chất của Ví dụ 202 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 530,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 – 7,59 (m, 9H), 7,61 – 7,76 (m, 3H), 7,94 – 8,06 (m, 3H), 9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 203:



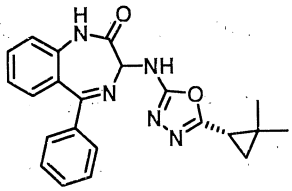
Hợp chất của Ví dụ 203 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3,3,3-triflopropanoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,11 (q, J = 10,7 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,59 (m, 8H), 7,65 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 204:



Hợp chất của Ví dụ 204 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 1-floxyclopropan-1-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 370,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 – 1,34 (m, 2H), 1,49 – 1,63 (m, 2H), 5,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,62 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 9,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

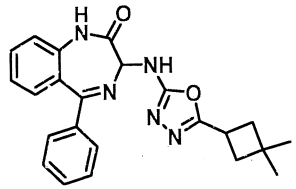
Ví dụ 205:



Hợp chất của Ví dụ 205 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit (S)-2,2-dimetylxyclopropan-1-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic.

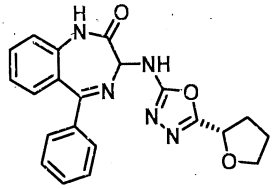
ESI-MS *m/z*: 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94-1,00 (m, 5H), 1,18 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 1H), 5,03-5,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,24 – 7,34 (m, 3H), 7,44 – 7,55 (m, 5H), 7,64 – 7,68 (m, 1H), 8,70-8,73 (m, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 206:



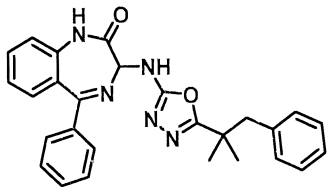
Hợp chất của Ví dụ 206 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3,3-dimetylxyclobutan-1-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 402,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,99 – 2,16 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 5,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,38 (m, 3H), 7,41 – 7,58 (m, 5H), 7,66 (m, 1H), 8,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 207:



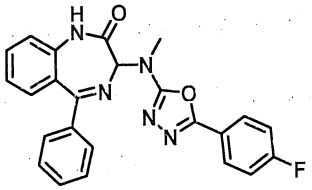
Hợp chất của Ví dụ 207 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit (S)-tetrahydrofuran-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 390,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93-2,01 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 2H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,93-5,08 (m, 2H),7,25 – 7,35 (m, 3H), 7,44 – 7,53 (m, 5H), 7,64 – 7,68 (m, 1H), 8,93-8,96 (m, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 208:

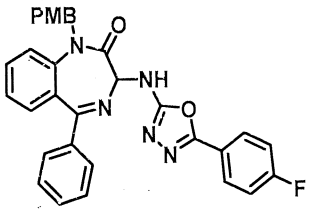


Hợp chất của Ví dụ 208 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2,2-dimetyl-3-phenylpropanoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 452,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 – 1,30 (m, 6H), 2,91 (s, 2H), 5,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 – 7,02 (m, 2H), 7,15 – 7,38 (m, 6H), 7,42 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 209:

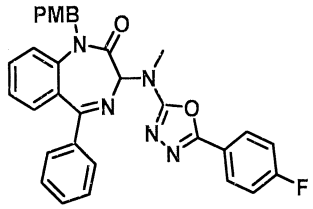


Ví dụ 209 bước a:



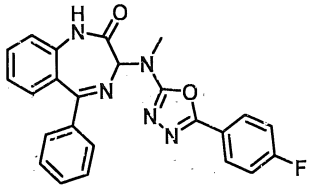
Khuấy dung dịch chứa 3-amino-1-(4-metoxybenzyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on, từ Ví dụ 91 bước b, (0,37 g, 1 mmol), TCDI (196 mg, 1,1 mmol) trong DMF (10 mL) trong 0,5 giờ. Thêm 4-flobenzohydrazit (169 mg, 1,1 mmol) vào và sau đó khuấy trong 3 giờ. Thêm EDCI(764 mg, 4 mmol) vào và sau đó khuấy trong 1 giờ ở 60 °C. Sau đó tinh chế bằng sắc ký nhanh thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 56%). ESI-MS *m/z*: 534,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 209 bước b:



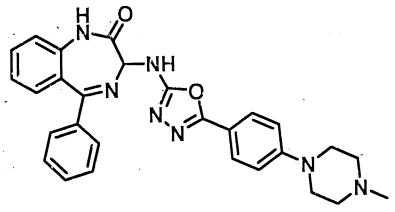
Dung dịch chứa hợp chất từ bước a (0,3 g, 0,56 mmol), K_2CO_3 (0,15 g, 1,12 mmol) MeI (95 mg, 0,68 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EA và rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ và cô thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (0,3 g, 98%). ESI-MS *m/z*: 548,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 209 bước c:



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất thu được từ bước b (200 mg, 0,37 mmol) và $AlCl_3$ (490 mg, 3,7 mmol) trong anisol (5 mL) đến 70 °C trong 3 giờ trong môi trường khí N_2. Loại bỏ dung môi. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (79,6 mg, 50,4%). ESI-MS *m/z*: 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 7,25 – 7,45 (m, 5H), 7,46 – 7,64 (m, 5H), 7,65 – 7,77 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 11,06 (s, 1H).

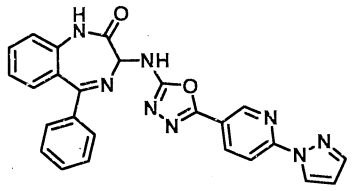
Ví dụ 210:



Hợp chất của Ví dụ 210 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic ESI-

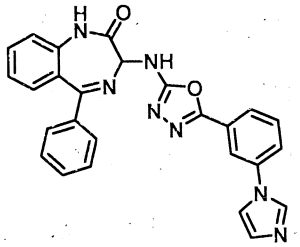
MS *m/z*: 494,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,15 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,75 (dd, *J* = 6,0, 3,6 Hz, 4H), 5,10 – 5,19 (m, 1H), 7,08 – 7,73 (m, 14H), 7,82 (s, 1H), 8,99 – 9,09 (m, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 211:



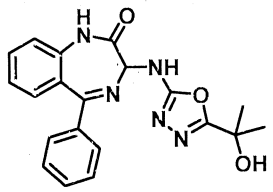
Hợp chất của Ví dụ 211 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-(1H-pyrazol-1-yl)nicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 482,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 8H), 7,67 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,6, 0,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,86 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 9,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 212:



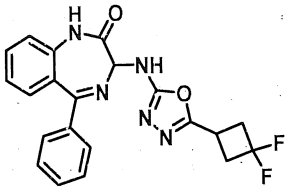
Hợp chất của Ví dụ 212 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-(1H-imidazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 462,1 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 – 7,20 (m, 1H), 7,24 – 7,61 (m, 8H), 7,63 – 7,90 (m, 5H), 7,98 – 8,11 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 213:



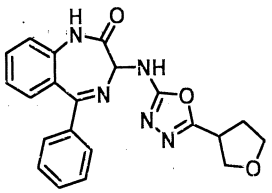
Hợp chất của Ví dụ 213 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(1H-imidazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 378,1 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,49 (s, 6H), 2,44 (s, 1H), 5,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 7,22 – 7,43 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,92 – 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 214:



Hợp chất của Ví dụ 214 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3,3-difloxyclobutan-1-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 410,1 $[M+H]^+$. H-NMR-PH-ETA-A1-426-0: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,75 – 3,17 (m, 4H), 3,55 (dddd, *J* = 11,1, 9,3, 5,3, 3,8 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,59 (m, 5H), 7,65 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

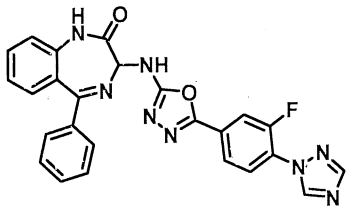
Ví dụ 215:



Hợp chất của Ví dụ 215 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit

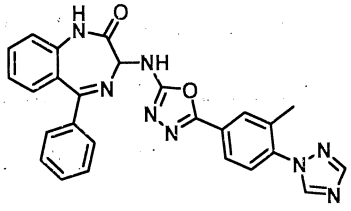
tetrahydrofuran-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 390,1 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,03 – 2,31 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,70 – 3,91 (m, 3H), 3,97 (m, 1H), 5,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,51 (s, 0,2H), 8,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

Ví dụ 216:



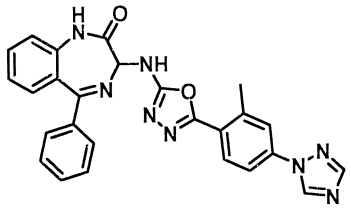
Hợp chất của Ví dụ 216 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-flo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 481,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 8H), 7,67 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,94 (m, 2H), 8,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 9,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 217:



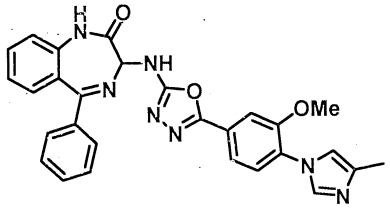
Hợp chất của Ví dụ 217 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-metyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 477,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30 (s, 3H), 5,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,74 (m, 10H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 218:



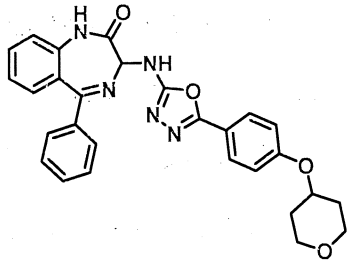
Hợp chất của Ví dụ 218 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-metyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 477,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,67 (s, 3H), 5,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,43 (m, 3H), 7,44 – 7,64 (m, 5H), 7,64 – 7,78 (m, 1H), 7,95 (d, J = 16,1 Hz, 3H), 8,31 (s, 1H), 9,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 219:



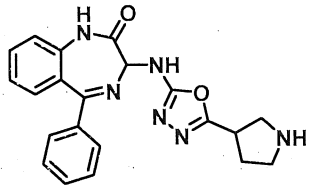
Hợp chất của Ví dụ 219 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-metoxy-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 506,2 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,18 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,81 (m, 13H), 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 220:



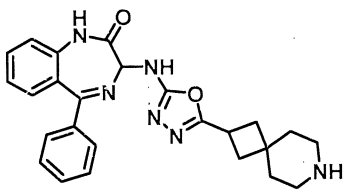
Hợp chất của Ví dụ 220 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 496,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62 (dtd, *J* = 13,3, 9,0, 4,1 Hz, 2H), 1,91 – 2,09 (m, 2H), 3,51 (ddd, *J* = 11,7, 9,5, 2,8 Hz, 2H), 3,88 (dt, *J* = 11,4, 4,6 Hz, 2H), 4,70 (td, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,24 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,62 (m, 5H), 7,63 – 7,84 (m, 3H), 9,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 221:



Hợp chất của Ví dụ 221 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit pyrolidin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 489,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98 (dt, *J* = 12,8, 7,0 Hz, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 12,9, 8,7, 6,4 Hz, 1H), 2,99 (q, *J* = 8,2, 6,8 Hz, 3H), 3,27 (dd, *J* = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 3,43 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,04 – 5,10 (m, 1H), 7,24 – 7,39 (m, 3H), 7,43 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

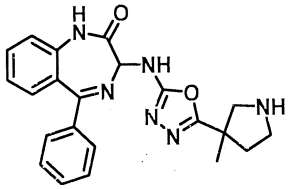
Ví dụ 222:



Hợp chất của Ví dụ 222 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 7-azaspiro[3,5]nonan-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic.

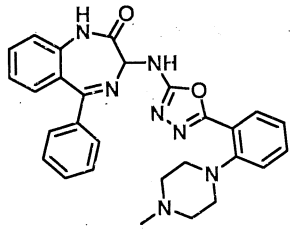
ESI-MS *m/z*: 443,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63 (q, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,75 (dd, *J* = 7,2, 3,9 Hz, 2H), 2,03 (ddd, *J* = 12,6, 8,3, 2,2 Hz, 2H), 2,18 – 2,29 (m, 2H), 2,86 (dt, *J* = 34,9, 5,5 Hz, 4H), 3,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,42 – 7,59 (m, 5H), 7,66 (ddd, *J* = 8,5, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Ví dụ 223:



Hợp chất của Ví dụ 223 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-metylpyrolidin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 403,3 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,40 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,88 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,94 – 3,16 (m, 3H), 3,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,61 – 7,73 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 11,10 (s, 1H).

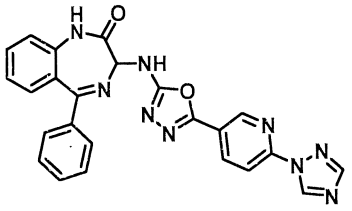
Ví dụ 224:



Hợp chất của Ví dụ 224 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(4-metylpiperazin-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 494,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 5,4 Hz, 4H), 2,89 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 5,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06 – 7,22 (m, 2H), 7,23

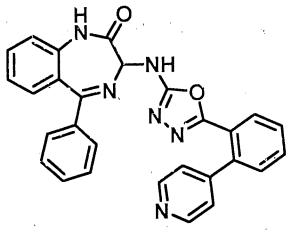
– 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,59 (m, 6H), 7,59 – 7,75 (m, 2H), 9,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 225:



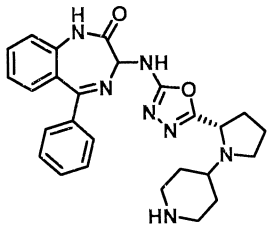
Hợp chất của Ví dụ 225 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)nicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 464,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,17 (s, 1H), 7,20 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,61 (m, 5H), 7,60 – 7,72 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,34 – 8,53 (m, 2H), 8,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

Ví dụ 226:



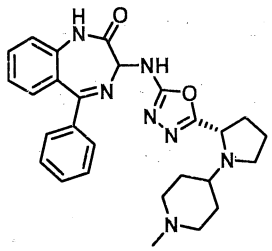
Hợp chất của Ví dụ 226 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(pyridin-4-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS m/z: 473,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,37 (m, 5H), 7,38 – 7,58 (m, 6H), 7,66 (tdd, J = 6,8, 3,6, 1,7 Hz, 3H), 7,84 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 8,46 – 8,56 (m, 2H), 8,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 227:



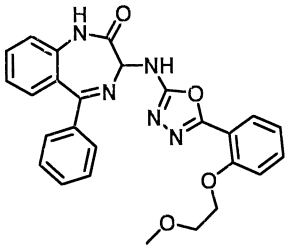
Hợp chất của Ví dụ 227 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó piperidin-4-yl-L-prolin được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 472,3 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,42 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 2,09 (m, 1H), 2,62 – 2,79 (m, 2H), 2,85 (s, 1H), 3,00 (m, 4H), 4,06 – 4,16 (m, 1H), 5,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,51 (q, J = 7,9, 6,9 Hz, 5H), 7,61 – 7,74 (m, 1H), 8,37 – 8,44 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ví dụ 228:



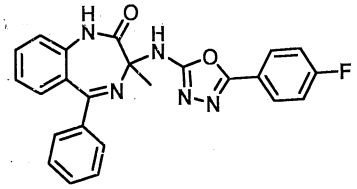
Khuấy dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 227 (188 mg, 0,4 mmol), HCHO (0,5 mL), $NaBH(OAc)_3$ (212 mg, 1,0 mmol) trong THF (20 mL) trong 1 giờ ở 50 °C. Chiết bằng EA(3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (10 mg, 26%). ESI-MS *m/z*: 486,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 – 1,46 (m, 2H), 1,63 – 1,96 (m, 8H), 2,10 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,68 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 7,22 – 7,39 (m, 3H), 7,40 – 7,73 (m, 6H), 8,78 (m, 1H), 10,94 (s, 1H)

Ví dụ 229:

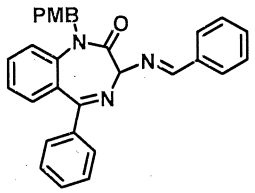


Hợp chất của Ví dụ 229 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(2-metoxyetoxy)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 470,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,27 (s, 3H), 3,61 – 3,72 (m, 2H), 4,18 (dd, *J* = 5,6, 3,8 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,39 (m, 4H), 7,41 – 7,57 (m, 6H), 7,67 (ddd, *J* = 8,4, 5,0, 1,8 Hz, 2H), 9,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 230:

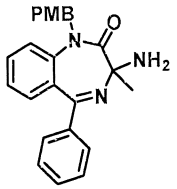


Ví dụ 230 bước a:



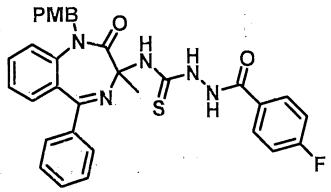
Khuấy dung dịch chứa 3-amino-1-(4-metoxybenzyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on, từ Ví dụ 91 bước b, (1,0 g, 2,70 mmol), benzaldehyt (314 mg, 2,96 mmol), sàng phân tử cỡ 4A (10 g) và $MgSO_4$ (10 g) trong 50 mL DCM ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường khí N_2. Sau đó lọc bỏ chất rắn và cô dịch lọc thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 460,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 230 bước b:



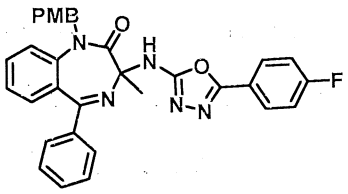
Thêm dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,0 g, 2,18 mmol) trong THF (20 mL) vào NaHMDS (2,4 mL) trong THF (5 mL) ở -70 °C trong môi trường khí N_2. Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm MeI (340 mg, 2,40 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở -70 °C trong 2 giờ, sau đó làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối và loại bỏ dung môi. Hòa tan phần cặn trong HCl 2N (10 mL) và MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, bazơ hóa bằng NaOH 2N và chiết bằng EtOAc. Tinh chế bằng cột silica gel thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu thiếc (160 mg). ESI-MS *m/z*: 386,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 230 bước c:



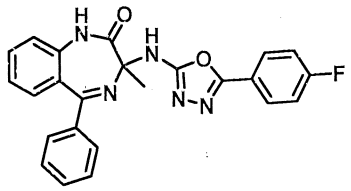
Thêm thiophosgen (49 mg, 0,43 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (150 mg, 0,39 mmol) và Et_3N (79 mg, 0,78 mmol) trong DCM (5 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 0 °C, thêm 4-flobenzohydrazit (200 mg, 1,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong một giờ nữa trước khi cô. Tinh chế phần cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (70 mg). ESI-MS *m/z*: 582,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 230 bước d:



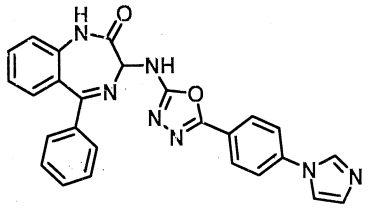
Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất thu được từ bước c (70 mg, 0,12 mmol) và EDCI (44 mg, 0,24 mmol) trong DMF (2 mL) đến 60 °C trong 1 giờ. Sau đó tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (48 mg). ESI-MS *m/z*: 548,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 230 bước g:



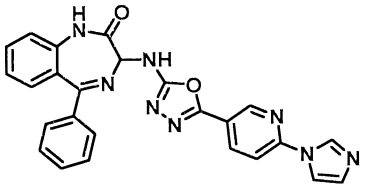
Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất thu được từ bước d (48 mg, 0,087 mmol) và $AlCl_3$ (200 mg, 1,5 mmol) trong anisol (5 mL) đến 70 °C trong 5 giờ trong môi trường khí N_2. Loại bỏ dung môi. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (6 mg). ESI-MS *m/z*: 428,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (s, 3H), 7,05 – 7,31 (m, 3H), 7,34 – 7,62 (m, 8H), 7,75 – 7,90 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 231:



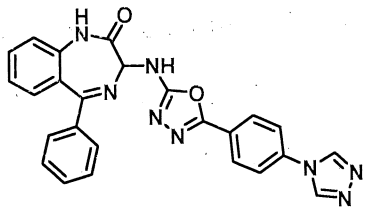
Hợp chất của Ví dụ 231 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(1H-imidazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,15 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H),7,45 – 7,48 (m, 2H), 7,51– 7,55 (m, 3H), 7,60 – 7,65 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 3H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,93-7,95 (m,1H), 8,39 (s, 1H), 11,03-11,04 (s, 1H).

Ví dụ 232:



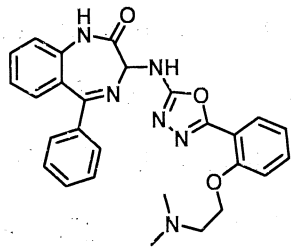
Hợp chất của Ví dụ 232 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 6-(1H-imidazol-1-yl)nicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 463,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 – 7,74 (m, 11H), 7,97 – 8,07 (m, 2H), 8,36 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 233:



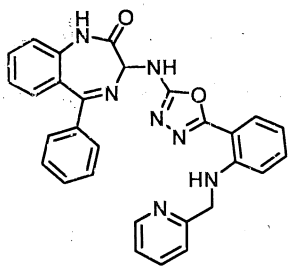
Hợp chất của Ví dụ 233 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 463,0 $[M+H]^+$. H-NMR-PH-ETA-A1-433-0: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 – 7,60 (m, 8H), 7,68 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 – 8,04 (m, 4H), 9,23 (s, 3H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 234:



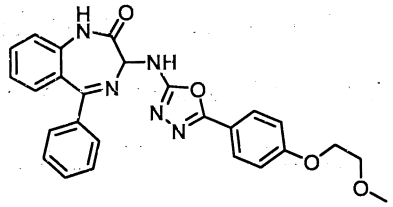
Hợp chất của Ví dụ 234 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(2-(dimetylamino)etoxy)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 483,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,18 (s, 6H), 2,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,59 (m, 10H), 7,61 – 7,73 (m, 2H), 8,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 235:

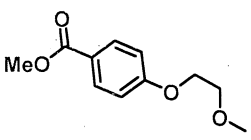


Hợp chất của Ví dụ 235 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 496,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,60 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 5,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,68 – 6,83 (m, 2H), 7,22 – 7,81 (m, 14H), 8,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,51 – 8,60 (m, 1H), 9,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 236:

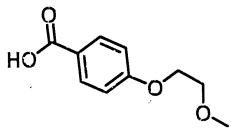


Ví dụ 236 bước a:



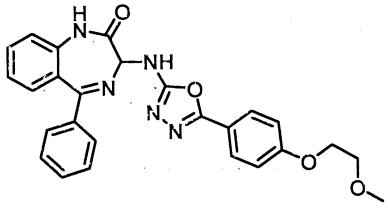
Khuấy dung dịch chứa metyl 4-hydroxybenzoat (1,52 g, 10 mmol), 2-metoxyetanol (1,52 g, 20 mmol), DIAD (5 mL) và PPh_3 (5 mL) trong THF (50 mL) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 211,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 236 bước b:



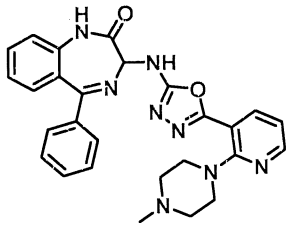
Thêm NaOH (50 mL, 3,0 M) vào hỗn hợp phản ứng trong bước a, và sau đó khuấy hỗn hợp trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này, và chiết bằng EA (x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp nước lại và điều chỉnh độ pH đến 1-2 bằng HCl, và sau đó chiết bằng EA (x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại, cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (900 mg, 46%). ESI-MS *m/z*: 196,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 236:



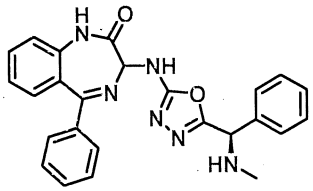
Hợp chất của Ví dụ 236 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(2-metoxyetoxy)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 470,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31 (s, 3H), 3,58 – 3,73 (m, 2H), 4,08 – 4,24 (m, 2H), 5,14 (d, 1H), 7,05 – 7,18 (d, 2H), 7,18 – 7,38 (m, 3H), 7,40 – 7,57 (m, 5H), 7,56 – 7,87 (m, 3H), 9,03 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 237:



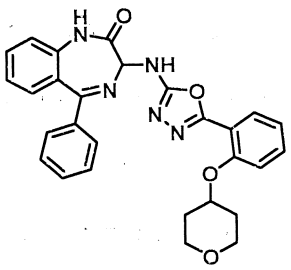
Hợp chất của Ví dụ 237 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(4-metylpiperazin-1-yl)nicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 495,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,16 (s, 6H), 2,36 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,15 (dd, J = 5,6, 3,7 Hz, 4H), 5,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,60 (m, 8H), 7,67 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 238:



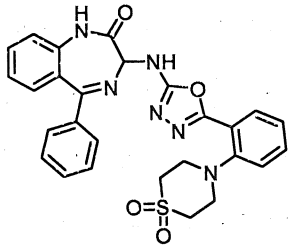
Hợp chất của Ví dụ 238 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit (R)-2-(metylamino)-2-phenylaxetic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 439,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,24 (s, 3H), 4,84 (s, 1H), 5,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,58 (m, 13H), 7,65 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H).

Ví dụ 239:



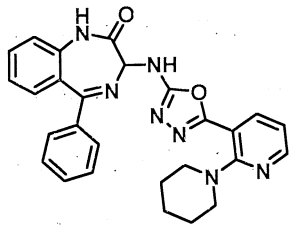
Hợp chất của Ví dụ 239 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 496,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62 (ddt, *J* = 11,6, 7,9, 4,7 Hz, 2H), 1,88 (dd, *J* = 12,4, 6,4 Hz, 2H), 3,38 – 3,51 (m, 2H), 3,81 (dt, *J* = 10,2, 4,6 Hz, 2H), 4,71 (tt, *J* = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 10H), 7,60 – 7,74 (m, 2H), 9,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 240:



Hợp chất của Ví dụ 240 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(1,1-dioxidothiomorpholino)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 529,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31 (s, 4H), 3,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H), 5,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,19 – 7,39 (m, 5H), 7,42 – 7,58 (m, 6H), 7,64 – 7,81 (m, 2H), 9,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

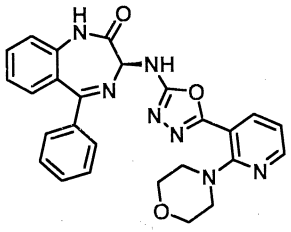
Ví dụ 241:



Hợp chất của Ví dụ 241 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(piperidin-1-yl)nicotinic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 480,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 6H), 3,10 (d, *J* = 5,5 Hz,

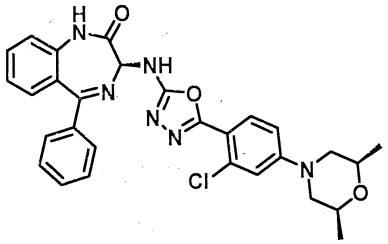
4H), 5,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,40 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 242:



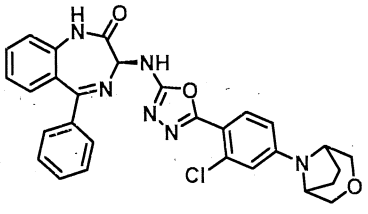
Hợp chất của Ví dụ 242 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-morpholinonicotinat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế etyl 3-morpholinopicolinat trong Ví dụ 132 bước b, được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 482,1980 $[M+H]^+$.

Ví dụ 243:



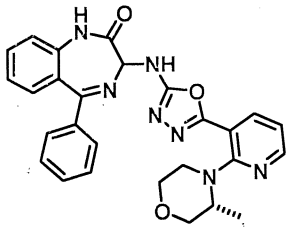
Hợp chất của Ví dụ 243 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 161 trong đó cis-2,6-dimetylmorpholin và etyl 2-clo-4-flobenzoat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 543,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 244:

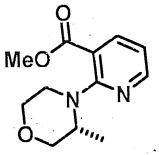


Hợp chất của Ví dụ 244 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 161 trong đó (1R,5S)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan và etyl 2-clo-4-flobenzoat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 541,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 245:

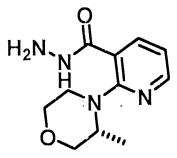


Ví dụ 245 bước a:



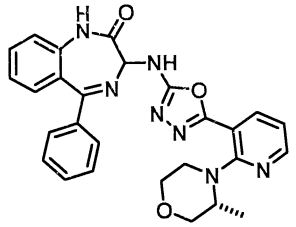
Khuấy dung dịch chứa metyl 2-flonicotinat (1 g, 6,5 mmol), (R)-3-metylmorpholin (722 mg, 7,2 mmol) và K_2CO_3 (1,79 g, 13,0 mmol) trong DMSO (5 mL) trong 1 giờ ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EA(x3), rửa bằng nước muối (x2), gom các lớp hữu cơ lại, làm khô, cô thu được 1,2 g hợp chất mong muốn (thô) ở dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 237,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 245 bước b:



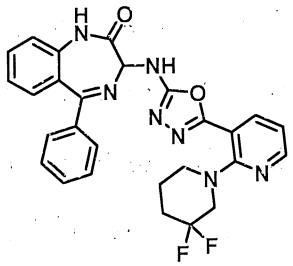
Đun hồi lưu dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,2 g, 5,0 mol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (5 mL) trong EtOH (10 mL) trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1 g, 83%). ESI-MS *m/z*: 237,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 245 bước c:



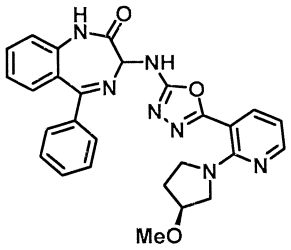
Hợp chất của Ví dụ 245 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó (R)-2-(3-metylmorpholino)nicotinohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI-MS *m/z*: 496,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (m, 3H), 3,03-3,04(m, 1H), 3,24-3,25(m, 1H), 3,38 – 3,79 (m, 5H), 5,15 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,33 – 8,41 (m, 1H), 9,15 (m, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 246:



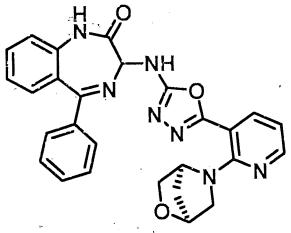
Hợp chất của Ví dụ 246 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 3,3-diflopiperidin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 516,5 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,83 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,93 – 2,14 (m, 2H), 3,18 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,43 – 3,58 (m, 2H), 5,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,22 – 7,61 (m, 8H), 7,62 – 7,74 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 9,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 247:



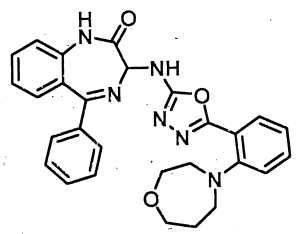
Hợp chất của Ví dụ 247 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (S)-3-metoxypyrolidin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 496,5 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,84 – 2,01 (m, 2H), 3,10 – 3,50 (m, 7H), 3,96 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,60 (m, 5H), 7,60 – 7,77 (m, 2H), 8,26 (m, 1H), 9,01 (m, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 248:



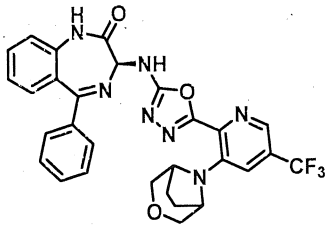
Hợp chất của Ví dụ 248 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 494,5 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,78 (s, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,27 – 3,40 (m, 1H), 3,70 – 3,83 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,70 – 4,80 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,49 (m, 5H), 7,66 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 9,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 249:



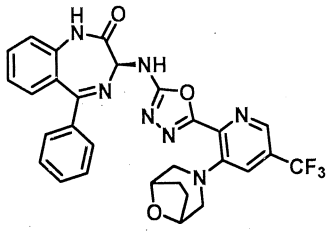
Hợp chất của Ví dụ 249 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 1,4-oxazepan được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 496,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,83 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,53 – 3,64 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 5,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,40 – 7,59 (m, 5H), 7,66 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 9,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 250:



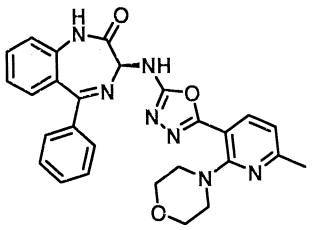
Hợp chất của Ví dụ 250 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 576,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 251:



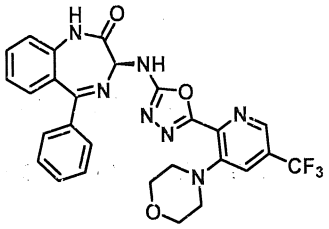
Hợp chất của Ví dụ 251 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 576,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 252:



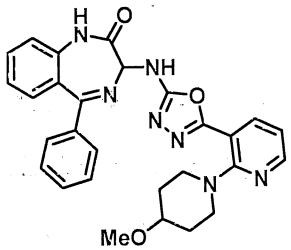
Hợp chất của Ví dụ 252 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó metyl 2-clo-6-metylnicotinat được sử dụng thay thế cho metyl 5-bromo-3-flopicolinat. ESI MS *m/z* = 496,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 253:



Hợp chất của Ví dụ 253 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay thế cho metyl 5-bromo-3-flopicolinat. ESI-MS *m/z*: 550,2 $[M+H]^+$.

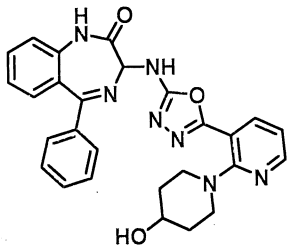
Ví dụ 254:



Hợp chất của Ví dụ 254 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 4-metoxypiperidin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 510,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,53 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 2,85 – 2,99 (m, 2H), 3,23 (s, 6H),

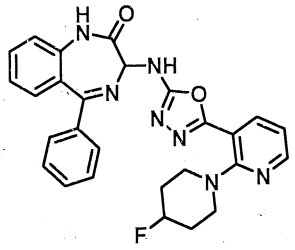
5,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 8H), 7,67 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 9,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 255:



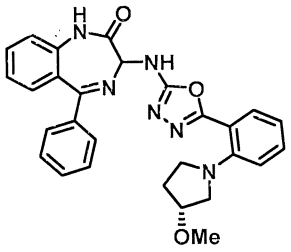
Hợp chất của Ví dụ 255 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó piperidin-4-ol được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS m/z: 496,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47 (m, 2H), 1,68 – 1,81 (m, 2H), 2,83 – 2,97 (m, 2H), 3,57 – 3,70 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 5,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,21 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,59 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 9,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 256:



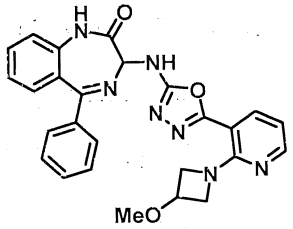
Hợp chất của Ví dụ 256 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 4-flopiperidin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS m/z: 498,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72 – 1,88 (m, 4H), 1,94 (d, J = 19,8 Hz, 4H), 3,11 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 5,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,39 – 7,62 (m, 10H), 7,67 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 8,33 (m, 2H), 9,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,97 (s, 2H).

Ví dụ 257:



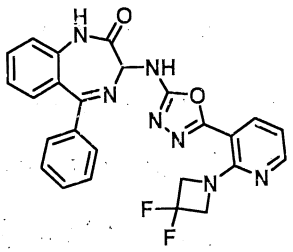
Hợp chất của Ví dụ 257 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (R)-3-metoxypyrolidin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 496,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94 (m, 2H), 3,09 – 3,50 (m, 7H), 3,96 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,60 (m, 5H), 7,60 – 7,77 (m, 2H), 8,26 (m, 1H), 9,01 (m, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 258:



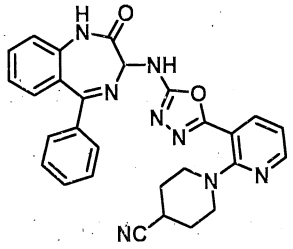
Hợp chất của Ví dụ 258 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 3-metoxyazetidin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 482,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 4,02 – 4,26 (m, 3H), 5,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,21 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 9,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 259:



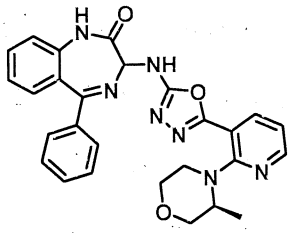
Hợp chất của Ví dụ 259 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 3,3-difloazetidin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 488,4 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4,41 (m, 4H), 5,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,21 – 7,78 (m, 9H), 7,97 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 260:



Hợp chất của Ví dụ 260 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó piperidin-4-carbonitril được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 505,3 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,77 – 2,03 (m, 4H), 3,03 (m, 3H), 3,31 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,16 (s, 1H),7,04 (m, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

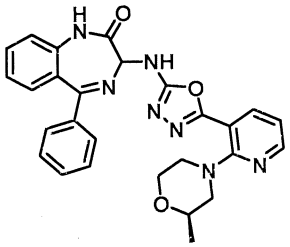
Ví dụ 261:



Hợp chất của Ví dụ 261 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (S)-3-metylmorpholin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 496,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (m, 3H), 2,99 – 3,09 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,52 – 3,82 (m, 4H), 5,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,36

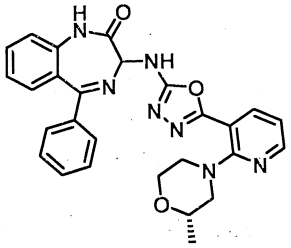
(m, 2H), 7,43 – 7,59 (m, 5H), 7,64 – 7,71 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 9,13 – 9,34 (m, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 262:



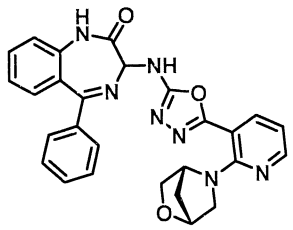
Hợp chất của Ví dụ 262 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (R)-2-metylmorpholin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 496,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,53 – 2,62 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,55 – 3,70 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 5,12 – 5,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,22 – 7,41 (m, 3H), 7,42 – 7,57 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,25 – 8,36 (m, 1H), 9,09 – 9,20 (m, 1H).

Ví dụ 263:



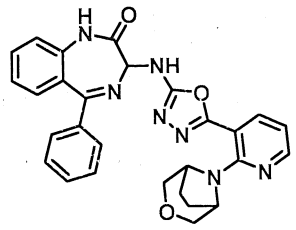
Hợp chất của Ví dụ 263 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (S)-2-metylmorpholin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 496,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,57 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,58 – 3,93 (m, 3H), 5,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,27 – 8,51 (m, 1H), 9,18 (m, 1H), 10,83 – 11,23 (m, 1H).

Ví dụ 264:



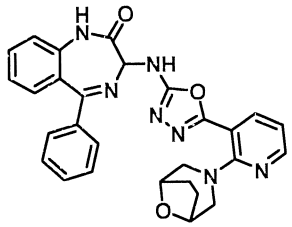
Hợp chất của Ví dụ 264 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 494,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,79 (s, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,70 – 3,90 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,24 – 7,41 (m, 3H), 7,44 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 9,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 265:



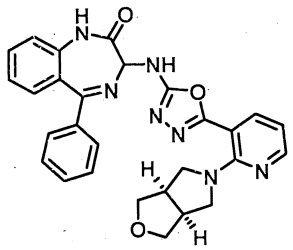
Hợp chất của Ví dụ 265 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 508,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72-1,79 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 2H), 3,96-4,03(m, 2H), 5,14-5,16 (d, *J*=8,0, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,54-7,55(m, 1H),,65-7,69(m, 1H), 7,89-7,92 (m,1H), 8,29-8,30-9,42 (m, 1H), 9,14-9,16 (d, *J*=8,0, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 266:



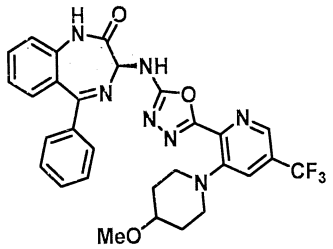
Hợp chất của Ví dụ 266 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 508,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63 – 1,80 (m, 2H), 1,89 (dd, *J* = 7,4, 4,6 Hz, 2H), 3,01 (dt, *J* = 12,5, 2,2 Hz, 2H), 3,28 (dd, *J* = 11,4, 3,3 Hz, 2H), 4,28 (dd, *J* = 4,4, 2,3 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 18,4, 7,4, 1,3 Hz, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 267:



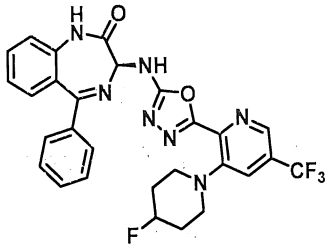
Hợp chất của Ví dụ 267 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó (3aR,6aS)-hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 508,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,90 (dq, *J* = 7,5, 4,1 Hz, 2H), 3,16 (ddd, *J* = 10,8, 5,9, 3,1 Hz, 2H), 3,37 – 3,60 (m, 4H), 3,80 (dd, *J* = 8,7, 6,2 Hz, 2H), 5,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 18,6, 7,8 Hz, 3H), 7,42 – 7,63 (m, 5H), 7,63 – 7,84 (m, 2H), 8,30 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 9,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 268:



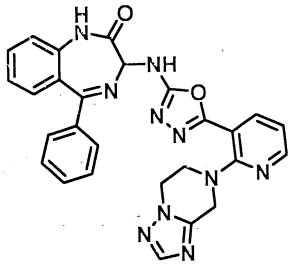
Hợp chất của Ví dụ 268 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 4-metoxypiperidin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 578,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 269:



Hợp chất của Ví dụ 269 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 4-flopiperidin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 566,2 $[M+H]^+$.

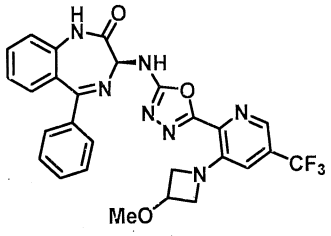
Ví dụ 270:



Hợp chất của Ví dụ 270 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 519,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,68 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 4,30 (t, J

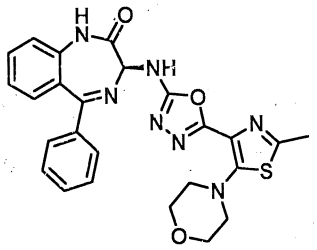
= 5,4 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 5,13 (s, 1H), 7,12 – 7,74 (m, 10H), 7,96 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ví dụ 271:

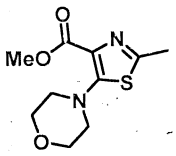


Hợp chất của Ví dụ 271 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 3-metoxyazetidin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 550,1830 $[M+H]^+$.

Ví dụ 272:

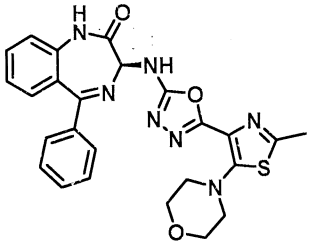


Ví dụ 272 bước a:



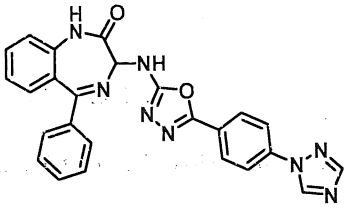
Hòa tan metyl 2-metyl-5-bromothiazol-4-carboxylat (0,5 g, 2,12 mmol) trong morpholin (4 ml, 46,4 mmol) trong lọ nhỏ được sấy khô trên lò và gắn kín. Gia nhiệt phản ứng đến 60 °C và khuấy qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, loại bỏ morpholin dư. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 100% thu được metyl 2-metyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat (0,126 g, hiệu suất 25%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* = 243,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 272 bước b:



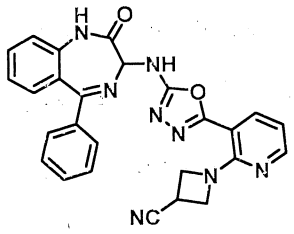
Hợp chất của Ví dụ 272 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 2-metyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 502,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 273:



Hợp chất của Ví dụ 273 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI MS *m/z* = 463,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18-5,20 (d, *J*=8,0, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,47 – 7,51 (m, 3H), 7,53– 7,56 (m, 1H), 7,66 – 7,70 (m, 2H), 7,71-7,99 (m, 2H), 8,00-8,09 (m, 1H), 9,22-9,24 (m,1H), 9,42 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).

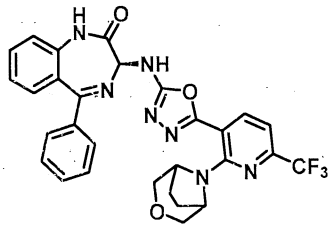
Ví dụ 274:



Hợp chất của Ví dụ 274 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 245 trong đó azetidin-3-

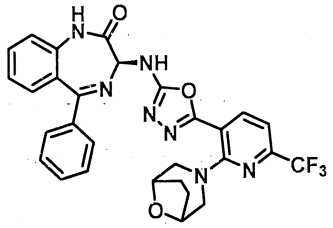
carbonitril được sử dụng thay thế cho (R)-3-metylmorpholin. ESI-MS *m/z*: 477,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 3,69 (tt, *J* = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 4,22 (ddd, *J* = 8,4, 6,2, 1,5 Hz, 2H), 4,35 (td, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,72 (m, 10H), 7,98 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 2H).

Ví dụ 275:



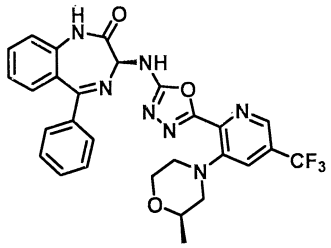
Hợp chất của Ví dụ 275 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan và etyl 2-clo-6-(triflometyl)nicotinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 576,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 276:



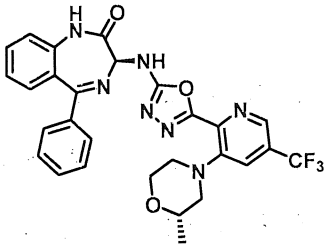
Hợp chất của Ví dụ 276 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan và etyl 2-clo-6-(triflometyl)nicotinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 576,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 277:



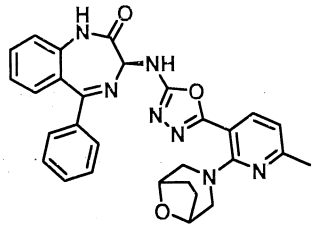
Hợp chất của Ví dụ 277 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó (R)-2-metylmorpholin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 564,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 278:



Hợp chất của Ví dụ 278 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó (S)-2-metylmorpholin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 564,3 $[M+H]^+$.

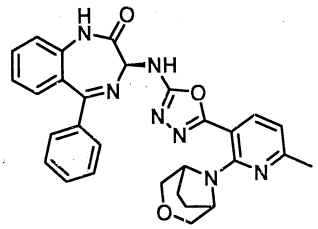
Ví dụ 279:



Hợp chất của Ví dụ 279 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan và metyl 2-clo-6-metylnicotinat được sử dụng thay cho morpholin và mety5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 522,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62 – 1,81 (m, 2H), 1,90 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 2H), 2,41

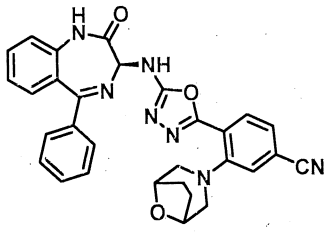
(s, 3H), 3,00 (dt, J = 12,6, 2,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 4,18 – 4,38 (m, 2H), 5,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,58 (m, 5H), 7,68 (ddd, J = 8,6, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 280:



Hợp chất của Ví dụ 280 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan và metyl 2-clo-6-metylnicotinat được sử dụng thay cho morpholin và mety5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS m/z: 522,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,44 – 3,53 (d, 2H), 3,70 – 3,81 (m, 2H), 3,94 – 4,08 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,32 (d, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).

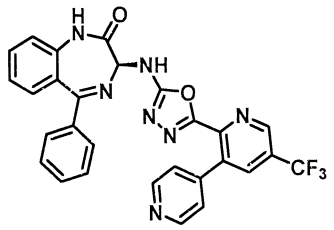
Ví dụ 281:



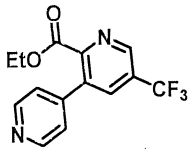
Hợp chất của Ví dụ 281 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 2-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-4-xyanobenzoic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 4-xyano-2-morpholinobenzoic trong Ví dụ 131, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS m/z: 532,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60 – 1,82 (m, 2H), 1,95 – 2,11 (m, 2H), 2,80 – 2,99 (m, 4H), 4,19 – 4,35 (m, 2H),

5,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,74 (m, 12H), 9,27 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 282:

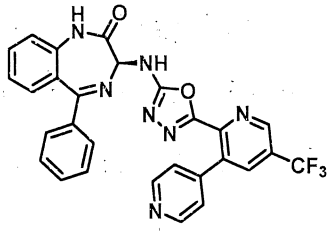


Ví dụ 282 bước a:



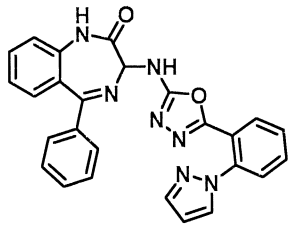
Khuấy dung dịch chứa etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat (1 g, 4,0 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (583 mg, 4,7 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (1,8 g, 2,2 mol) và Na_2CO_3 (848 mg, 8,0 mol) trong DMF (5 mL) trong 1 giờ ở 130 °C. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được etyl 5-(triflometyl)-[3,4'-bipyridin]-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (513 mg, 43%). ESI-MS m/z: 297,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 282 bước b:



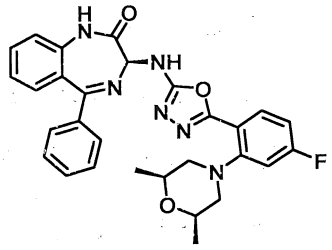
Hợp chất của Ví dụ 282 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-(triflometyl)-[3,4'-bipyridin]-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS m/z: 542,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,36 (m, 3H), 7,37 – 7,58 (m, 6H), 7,65 (m, 1H), 8,31 – 8,38 (m, 1H), 8,55 – 8,63 (m, 2H), 9,21 (m, 1H), 9,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 283:



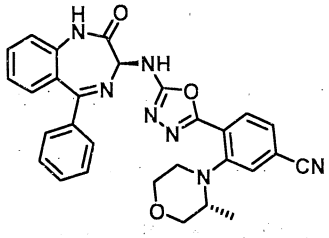
Hợp chất của Ví dụ 283 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 462,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,13 – 6,19 (m, 1H), 7,24 – 7,78 (m, 13H), 7,81 – 7,91 (m, 1H), 7,95 – 8,05 (m, 1H), 8,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 284:



Hợp chất của Ví dụ 284 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 159 trong đó etyl 2-(cis-2,6-dimetylmorpholino)-4-flobenzoat được sử dụng thay thế cho etyl 4-flo-2-morpholinobenzoat. ESI-MS *m/z*: 527,2 $[M+H]^+$.

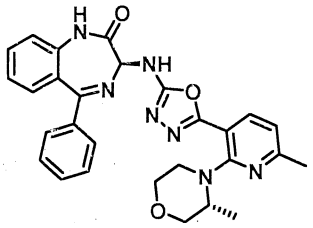
Ví dụ 285:



Hợp chất của Ví dụ 285 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit (R)-4-xyano-

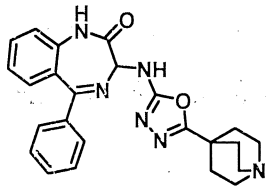
2-(3-metylmorpholino)benzoic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 4-xyano-2-morpholinobenzoic trong Ví dụ 131, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 520,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 286:



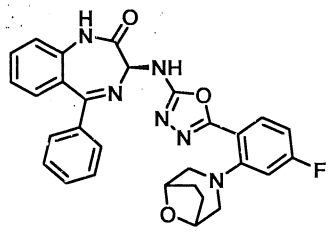
Hợp chất của Ví dụ 286 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó (R)-3-metylmorpholin và metyl 2-clo-6-metylnicotinat được sử dụng thay cho morpholin và mety5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 510,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99-1,01 (m, 3H), 2,50-2,51 (m, 3H), 3,03-3,07 (m, 1H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,33-3,46 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 3,57-3,69 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 2H), 5,14-5,16 (d, *J*=8,0, 1H), 6,89-6,91 (d, *J*=8,0, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,44-7,55 (m, 5H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 9,08-9,11 (d, *J*=12,0, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 287:



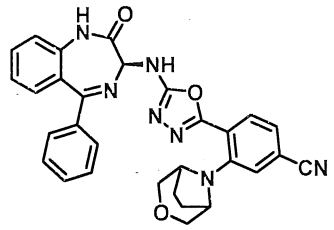
Hợp chất của Ví dụ 287 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit quinuclidin-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 390,1 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,69 (m, 6H), 2,76 – 2,88 (m, 6H), 5,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 – 7,37 (m, 3H), 7,38 – 7,59 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 8,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 288:



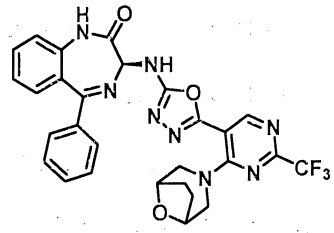
Hợp chất của Ví dụ 288 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 159 trong đó etyl 2-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-4-flobenzoat được sử dụng thay thế cho etyl 4-flo-2-morpholinobenzoat. ESI-MS *m/z*: 525,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 289:



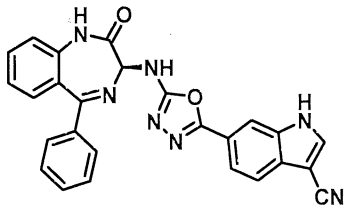
Hợp chất của Ví dụ 289 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-4-xyanobenzoic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 4-xyano-2-morpholinobenzoic trong Ví dụ 131, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 532,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,82-1,85 (m, 4H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,69-3,80 (m, 4H), 5,15-5,17 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 4,53-4,54 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,46-7,55(m, 6H), 7,65-7,74 (m, 2H), 9,24-9,26 (d, *J*=8,0, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 290:



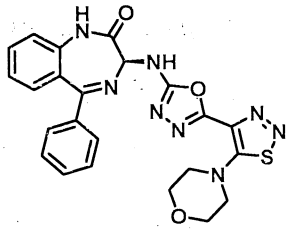
Hợp chất của Ví dụ 290 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 162 trong đó 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho morpholin. ESI-MS *m/z*: 551,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69 (m, 4H), 3,22 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 5,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 291:



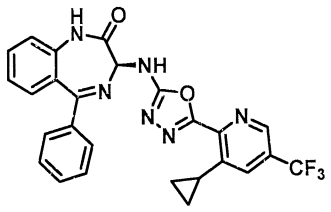
Hợp chất của Ví dụ 291 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 3-xyano-1H-indol-6-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 460,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 5,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,89 (m, 11H), 7,96 – 8,03 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

Ví dụ 292:



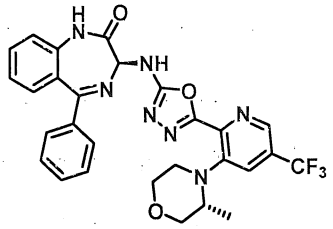
Hợp chất của Ví dụ 292 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 272. ESI-MS *m/z*: 489,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 293:



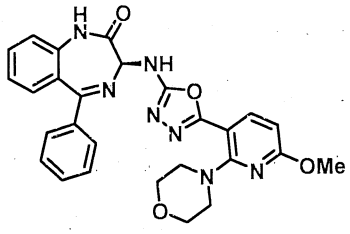
Hợp chất của Ví dụ 293 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 282. ESI-MS *m/z*: 505,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (m , 2H), 1,10 (m, 2H), 2,90 – 3,00(m, 1H), 5,20-5,23(d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,37 (m, 3H), 7,37 – 7,56 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 294:



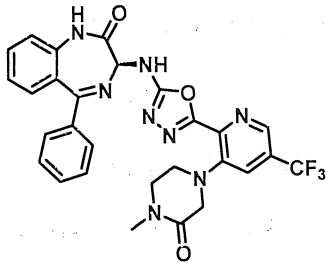
Hợp chất của Ví dụ 294 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó (R)-3-metylmorpholin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 564,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,71 – 2,83 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,58 – 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 5,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,38 (m, 3H), 7,40 – 7,58 (m, 5H), 7,61 – 7,75 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 0,29H), 8,72 – 8,78 (m, 1H), 9,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 295:



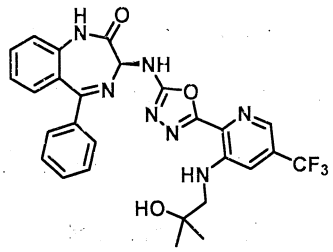
Hợp chất của Ví dụ 295 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó metyl 2-clo-6-metoxynicotinat được sử dụng thay thế cho mety5-bromo-3-flopicolinat. ESI-MS *m/z*: 512,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,11 – 3,27 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 5,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,58 (m, 5H), 7,61 – 7,74 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ví dụ 296:



Hợp chất của Ví dụ 296 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 1-metylpiperazin-2-on và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 577,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,86 (s, 3H), 3,34 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,39 (m, 3H), 7,40 – 7,57 (m, 5H), 7,61 – 7,71 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,66 – 8,78 (m, 1H), 9,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

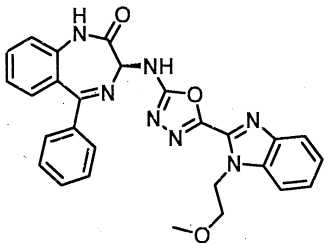
Ví dụ 297:



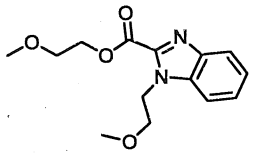
Hợp chất của Ví dụ 297 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151. ESI-MS *m/z*: 552,2

$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (s, 6H), 3,25 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,66 (s, 1H), 5,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,62 (m, 6H), 7,67 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 9,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 298:

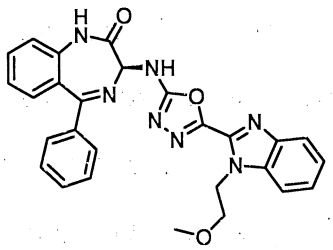


Ví dụ 298 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 1*H*-benzo[d]imidazol-2-carboxylic (500 mg, 3,086 mmol), 1-bromo-2-metoxyetan (852 mg, 6,17 mmmol) và CS_2CO_3 (3,02 g, 9,258 mmol) trong DMF (5 mL) trong 3 giờ ở 60 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EA(x3), rửa bằng nước muối (x2), làm khô lớp hữu cơ, cô thu được 750 mg hợp chất mong muốn (thô) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 279,3 $[M+H]^+$.

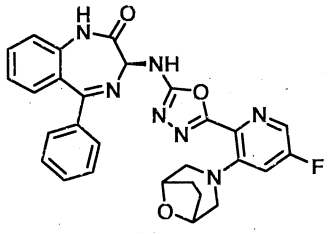
Ví dụ 298 bước b:



Hợp chất của Ví dụ 298 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó 2-metoxyetyl 1-(2-metoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-

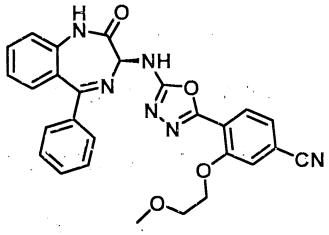
morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 494,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 5,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,42 (m, 5H), 7,43 – 7,61 (m, 3H), 7,64 – 7,82 (m, 3H), 9,47 – 9,64 (m, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 299:

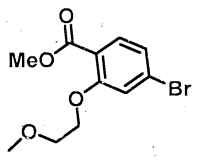


Hợp chất của Ví dụ 299 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 3-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-flopicolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 5-flo-3-morpholinopicolinic trong Ví dụ 136, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 526,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,71 (m, 2H), 1,92 – 2,11 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 5,17 (d, 1H), 7,17 – 7,78 (m, 10H), 8,30 (m, 1H), 9,19 (d, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 300:



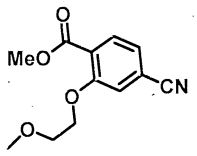
Ví dụ 300 bước a:



Thêm 1- bromo-2-metyloetan (902mg, 6,49 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4- bromo-2-hydroxybenzoat (1,5 g, 6,49 mmol), KI (108 mg, 0,65 mmol) và

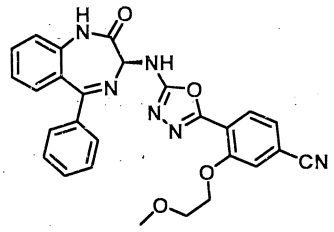
K_2CO_3 (2,69 g, 19,47 mmol) trong DMF (30 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C qua đêm và thêm nước vào (150 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EA (150 mL ×3) và rửa pha hữu cơ được gom lại bằng nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 5/1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,7 g, 90%). ESI-MS *m/z*: 289,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 300 bước b:



Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,36 g, 1,18 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất thu được từ bước a (1,7 g, 5,88 mmol) và Zn(CN)2 (1,36 g, 11,76 mmol) trong DMF (30 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 120 °C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và thêm dung dịch $FeSO_4$ bão hòa vào. Chiết hỗn hợp này bằng EA (100 mL ×3) và rửa pha hữu cơ được gom lại bằng nước, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký gel thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 78%). ESI-MS *m/z*: 263,0 $[M+H]^+$.

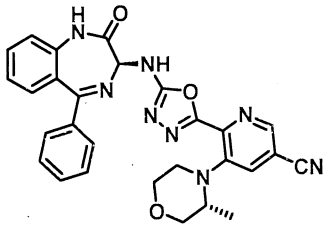
Ví dụ 300 bước c:



Hợp chất của Ví dụ 300 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 4-xyano-2-(2-metoxyetoxy)benzoat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 495,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,27 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 5,5, 3,7 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 5,5, 3,8 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 8,0 Hz,

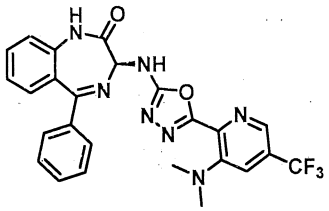
1H), 7,18 – 7,59 (m, 9H), 7,58 – 7,77 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 301:



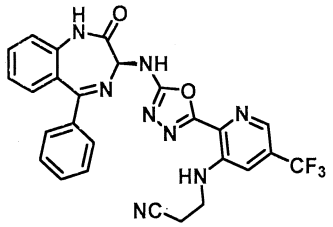
Hợp chất của Ví dụ 301 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit (R)-5-xyano-3-(3-metylmorpholino)picolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 5-xyano-3-morpholinopicolinic trong Ví dụ 140, thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 521,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,65 – 2,76 (m, 1H), 3,40 – 3,51 (m,3H), 3,54 – 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 5,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,38 (m, 3H), 7,41 – 7,58 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 302:



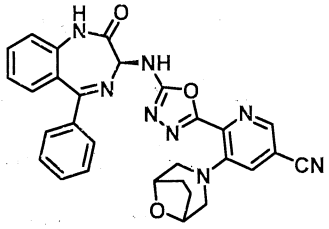
Hợp chất của Ví dụ 302 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 136 trong đó dimetylamin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và etyl 3,5-diflopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 508,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 303:



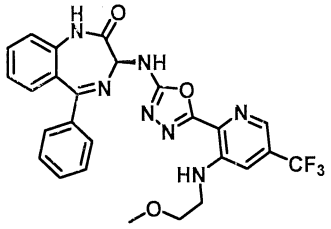
Hợp chất của Ví dụ 303 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 136 trong đó 3-aminopropannitril và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và etyl 3,5-diflopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 533,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,74 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,60 (m, 8H), 7,61 – 7,78 (m, 2H), 7,89 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,27 – 8,34 (m, 1H), 9,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 304:



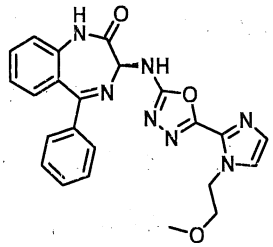
Hợp chất của Ví dụ 304 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 3-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-xyanopicolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 5-xyano-3-morpholinopicolinic trong Ví dụ 140, thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 533,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,71 (s, 2H), 2,07-2,11 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 5,19-5,21 (d, *J*=8,0, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,44-7,55 (m, 5H), 7,65-7,69 (m, 1H), 8,11 (s, 1H),8,68-8,69 (d, *J*=4,0, 1H), 9,40-9,42 (d, *J*=8,0, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 305:



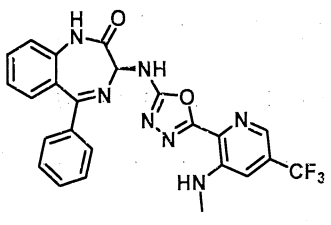
Hợp chất của Ví dụ 305 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 136 trong đó 2-metoxyetan-1-amin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và etyl 3,5-diflopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 538,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,28 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 5,20 (d, 1H), 7,22 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,60 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,22 – 8,28 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 306:



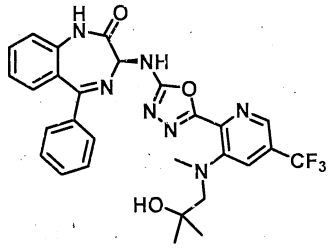
Hợp chất của Ví dụ 306 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 298 trong đó axit 1H-imidazol-2-carboxylic được sử dụng thay thế cho 1*H*-benzo[d]imidazol-2-carboxylic. ESI-MS *m/z*: 444,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,20 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 5,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,21 – 7,38 (m, 2H), 7,40 – 7,57 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 9,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 307:



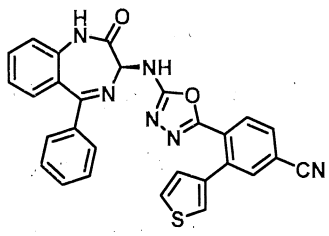
Hợp chất của Ví dụ 307 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 136 trong đó metylamin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và etyl 3,5-diflopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 494,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,97 (s, 3H), 5,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,82 (m, 11H), 8,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 308:

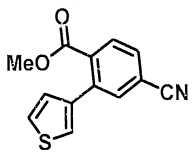


Hợp chất của Ví dụ 308 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 136 trong đó 2-metoxy-N-metyletan-1-amin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và etyl 3,5-diflopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 566,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 5,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,42 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,68 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,96 – 8,10 (m, 1H), 8,36 – 8,47 (m, 1H), 9,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 309:

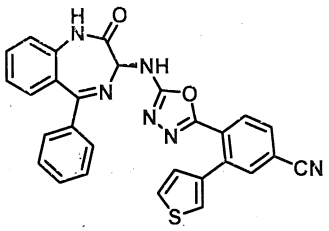


Ví dụ 309 bước a:



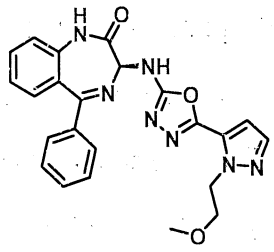
Khuấy dung dịch chứa metyl 2-bromo-4-xyanobenzoat (480 mg, 2,0 mmol), axit thiophen-3-ylboronic (307 mg, 2,4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (552 mg, 4,0 mmol) trong dioxan (10 mL) và H_2O (2 mL) trong 1 giờ ở 80 °C. Chiết bằng EA (3x), làm khô bằng Na_2SO_4, và lọc thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (389 mg, 80%). ESI-MS *m/z*: không có tín hiệu.

Ví dụ 309 bước b:



Hợp chất của Ví dụ 309 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 4-xyano-2-(thiophen-3-yl)benzoat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 503,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4,96 (m, 1H), 6,98 – 7,07 (m, 1H), 7,24 – 7,80 (m, 1H), 7,90 – 8,06 (m, 3H), 9,11 (m, 1H), 10,96 (s, 1H).

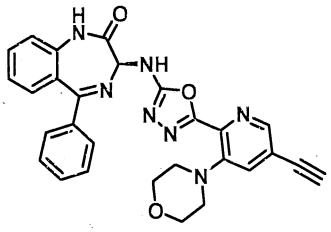
Ví dụ 310:



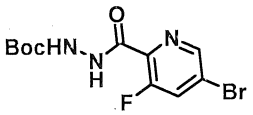
Hợp chất của Ví dụ 310 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-

(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 444,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 5,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 – 7,39 (m, 3H), 7,41 – 7,59 (m, 5H), 7,59 – 7,73 (m, 2H), 9,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 311:

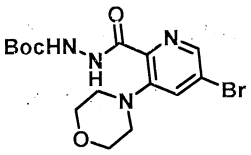


Ví dụ 311 bước a:



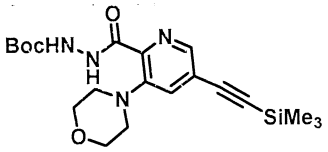
Hòa tan dung dịch chứa axit 5-bromo-3-flopicolinic (1,0 g, 4,57 mmol) trong DMF (15 mL) và thêm $BocNHNH_2$ (1,2 g, 9,14 mmol) vào. Thêm HATU (1,8 g, 4,80 mmol) và Et_3N (5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (20 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA (25 mL×3). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EA=3/1) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,3 g, 83%).

Ví dụ 311 bước b:



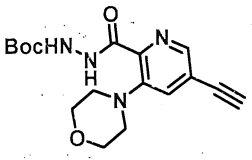
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,3 g, 3,78 mmol), morpholin (658 mg, 7,56 mmol) và K2CO3 (1,3 g, 9,45 mmol) trong DMSO (10 mL) trong qua đêm ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng H2O, và chiết bằng EA(x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô thu được 1,2 g (81%) sản phẩm màu trắng. ESI-MS *m/z*: 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 311 bước c:



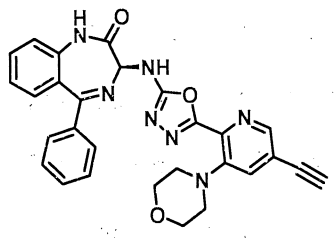
Thêm $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (88 mg, 0,13 mmol) và CuI (24 mg, 0,13 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (500 mg, 1,25 mmol) và etynyltrimetylsilan (368 mg, 3,75 mmol) trong i-Pr_2NH (6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 3 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc và cô hỗn hợp này, sau đó tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (451 mg, 86%). ESI-MS *m/z*: 419,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 311 bước d:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước c (451 mg, 1,08 mmol) và K_2CO_3 (298 mg, 2,16 mmol) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột silica gel (PE/EA=3:1-1:1) thu được tert-butyl 2-(5-etynyl-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (348 mg, 93%). ESI-MS *m/z*: 347,3 $[M+H]^+$.

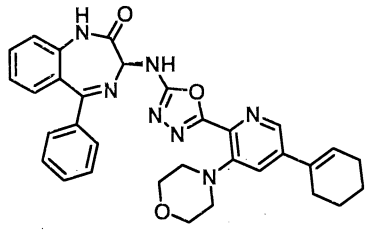
Ví dụ 311 bước e:



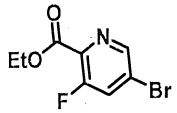
Hợp chất của Ví dụ 311 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó tert-butyl 2-(5-etynyl-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho 6-flo-2-

morpholinonicotinohydrazit. ESI-MS *m/z*: 506,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99 (d, 4H), 3,70 (d, 4H), 4,61 (s, 1H), 5,19 (d, 1H), 7,16 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,60 (m, 4H), 7,59 – 7,73 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 312:

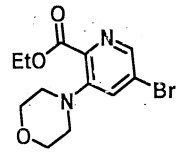


Ví dụ 312 bước a:



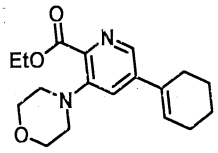
Gia nhiệt dung dịch chứa axit 5-bromo-3-flopicolinic (4,0 g, 18,26 mmol) và H_2SO_4 (10 mL) trong EtOH (25 mL) đến 80 °C qua đêm và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này, pha loãng bằng H_2O, và chiết bằng EA(x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (4,45 g, 95%). ESI-MS *m/z*: 247,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 312 bước b:



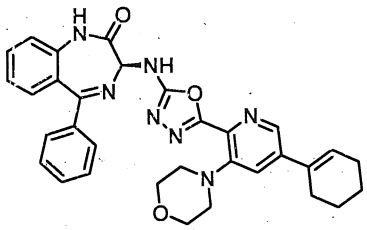
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (4,45 g, 18,02 mmol) và K_2CO_3 (7,46 g, 54,06 mmol) trong morpholin (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này, pha loãng bằng H_2O, và chiết bằng EA(x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô, sau đó tinh chế bằng cột silica gel (PE/EA=5:1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (4,79 g, 85%). ESI-MS *m/z*: 315,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 312 bước c:



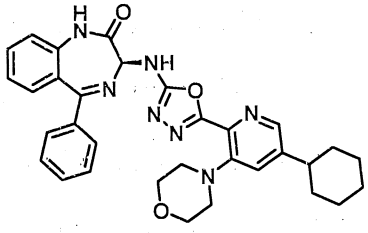
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (1,5 g, 3,18 mmol), axit xyclohexenylboronic (481 mg, 3,82 mmol), K_2CO_3 (878 mg, 6,36 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (367mg, 0,318 mmol) trong DMF (8 mL) trong qua đêm. Lọc hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$) thu được etyl 5-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-morpholinopicolinat ở dạng dầu màu vàng (440 mg, 44%). ESI-MS *m/z*: 317,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 312 bước d:

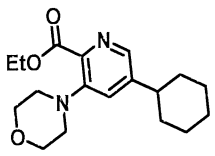


Hợp chất của Ví dụ 312 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-morpholinopicolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 562,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,84 – 3,13 (m, 4H), 3,70 (d, 4H), 5,18 (d, 1H), 6,36 – 6,51 (m, 1H), 7,23 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,57 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 313:

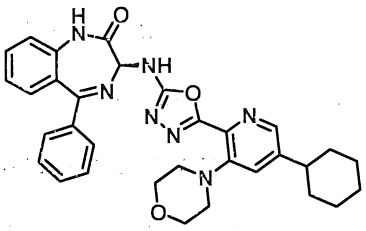


Ví dụ 313 bước a:



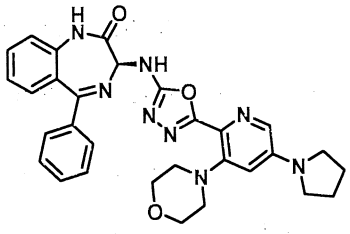
Khuấy dung dịch chứa etyl 5-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-morpholinopicolinat từ Ví dụ 312 bước c (460 mg, 1,45 mmol) và Pd-C (100 mg) trong 10 mL MeOH ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường khí H_2. Lọc bỏ Pd/C và cô dịch lọc thu được etyl 5-xyclohexyl-3-morpholinopicolinat ở dạng dầu màu vàng (500 mg). ESI-MS *m/z*: 319,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 313 bước b:

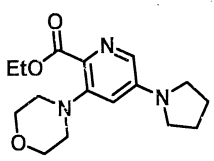


Hợp chất của Ví dụ 313 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-xyclohexyl-3-morpholinopicolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 564,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (m, 5H), 1,76 (m, 5H), 2,52 – 2,71 (m, 1H), 2,97 (s, 4H), 3,69 (s, 4H), 5,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 18,4, 7,8 Hz, 3H), 7,40 – 7,61 (m, 6H), 7,67 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 314:

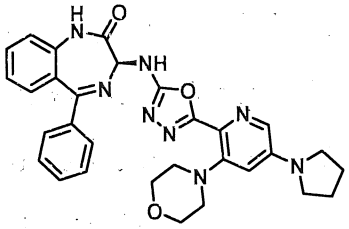


Ví dụ 314 bước a:



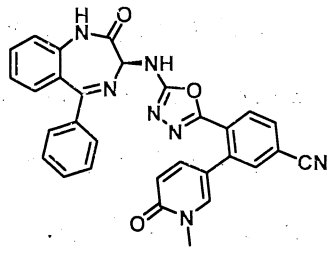
Khuấy dung dịch chứa hợp chất metyl 5-bromo-3-morpholinopicolinat từ Ví dụ 160 bước a (800 mg, 2,55 mmol), pyrolidin (362 mg, 5,1 mmol), CuI (242 mg, 1,3 mmol), L-Prolin (147 mg, 1,3 mmol) và K_2CO_3 (704 mg, 5,1 mmol) trong DMSO (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) thu được etyl 3-morpholino-5-(pyrolidin-1-yl)picolinat ở dạng dầu màu vàng (376 mg, 48%). ESI-MS *m/z*: 306,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 314 bước b:



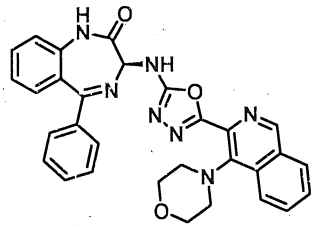
Hợp chất của Ví dụ 314 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholino-5-(pyrolidin-1-yl)picolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 551,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,87 – 2,10 (m, 4H), 2,79 – 3,14 (m, 4H), 3,25 – 3,52 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 5,16 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,24 – 7,32 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,42 – 7,59 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 315:

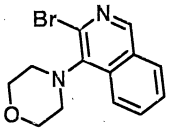


Hợp chất của Ví dụ 315 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 309 trong đó 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on được sử dụng thay thế cho axit thiophen-3-ylboronic. ESI-MS *m/z*: 528,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,47 (s, 3H), 5,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,40 (m, 4H), 7,50 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 9,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 316:

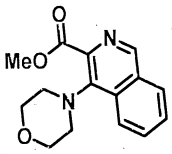


Ví dụ 316 bước a:



Khuấy dung dịch chứa 3-bromoisoquinolin-4-amin (980 mg, 4,4 mmol), Cs_2CO_3 (4,3 g, 13,2 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy) etan (1,5 g, 6,7 mmol) trong DMA (20 mL) ở 120 °C qua đêm. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (500 mg, 39%). ESI-MS *m/z*: 293,2 $[M+H]^+$.

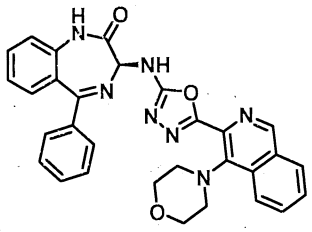
Ví dụ 316 bước b:



Dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (470 mg, 1,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg, 0,245 mmol) và TEA (2 mL) trong MeOH (10 mL). Khuấy dung dịch này qua

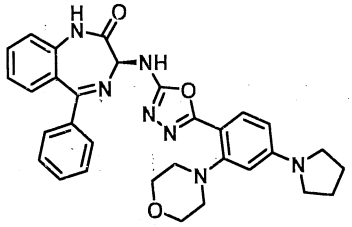
đêm ở 100°C trong CO(g) ở áp suất 20 atm. Lọc bỏ chất rắn này. Cô dịch lọc trong chân không, và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được metyl 4-morpholinoisoquinolin-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu đen (1,0 g). ESI-MS *m/z*: 273,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 316 bước c:

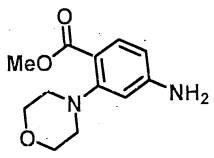


Hợp chất của Ví dụ 316 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 4-morpholinoisoquinolin-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 532,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,78 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 5,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,60 (m, 8H), 7,68 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dddd, *J* = 32,0, 8,0, 6,9, 1,2 Hz, 2H), 8,18 – 8,30 (m, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 317:



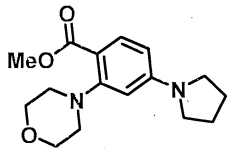
Ví dụ 317 bước a:



Gia nhiệt dung dịch chứa metyl 4-amino-2-flobenzoat (1,0 g, 5,9 mmol) và K_2CO_3 (1,6 g, 11,8 mmol) trong morpholin (4 mL) đến 100 °C qua đêm và sau đó làm nguội đến

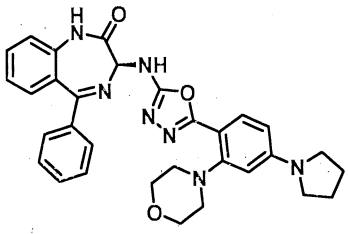
nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (10 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA (10 mLx3). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Chạy sắc ký phần cặn (silic dioxit, PE:EA =2:1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu hồng (990 mg, 71%). ESI-MS *m/z*: 237,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 317 bước b:



Thêm 1,4-dibromobutan(898 mg, 4,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (990 mg, 4,2 mmol) và Cs_2CO_3 (2,05 g, 6,3 mmol) trong DMF (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 24 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (10 mL) và chiết hỗn hợp bằng EA (10 mLx3). Rửa pha hữu cơ được gom lại bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Chạy sắc ký phần cặn (silic dioxit, PE:EA =5:1) thu được metyl 2-morpholino-4-(pyrolidin-1-yl)benzoat ở dạng chất rắn màu hồng (200 mg, 16%). ESI-MS *m/z*: 291,3 $[M+H]^+$.

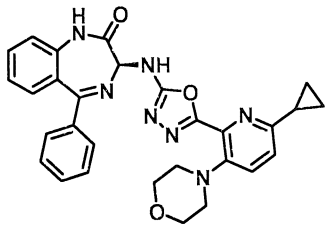
Ví dụ 317 bước c:



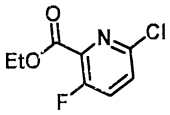
Hợp chất của Ví dụ 317 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 2-morpholino-4-(pyrolidin-1-yl)benzoat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 550,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 – 2,01 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 3,24 – 3,30 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 5,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H),

6,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 7,24 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,57 (m, 6H), 7,66 (m, 1H), 8,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ví dụ 318:

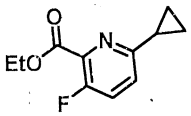


Ví dụ 318 bước a:



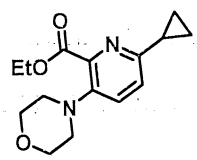
Khuấy dung dịch chứa axit 6-clo-3-flopicolinic (525 mg, 3,0 mmol) và H_2SO_4 (1 mL) trong EtOH (20 mL) trong 2 giờ ở 80 °C. Sau đó điều chỉnh độ pH đến 8~9, chiết bằng EA(3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (610 mg, 100%). ESI-MS *m/z*: 204,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 318 bước b:



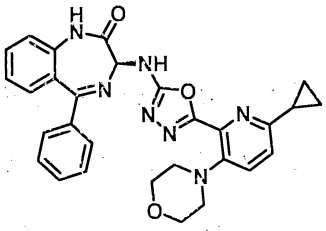
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (406 mg, 2,0 mmol), axit xyclopropylboronic (860 mg, 10,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0,2 mmol) và Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol) trong dioxan (20 mL) đến 120 °C trong 2 giờ. Sau đó rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng EA(3x) thu được hợp chất thô mong muốn ở dạng dầu màu nâu. (1 g). ESI-MS *m/z*: 209,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 318 bước c:



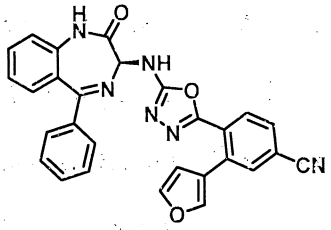
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (1 g, thô) trong morpholin (30 mL) trong 3 giờ ở 110°C. Loại bỏ các dung môi và chiết bằng EA(3x) thu được etyl 6-xyclopropyl-3-morpholinopicolinat thô mong muốn ở dạng dầu màu nâu. (1,2 g). ESI-MS *m/z*: 277,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 318 bước d:



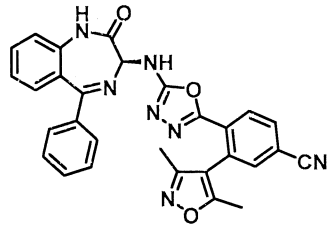
Hợp chất của Ví dụ 318 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 6-xyclopropyl-3-morpholinopicolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 522,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 1,01 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 2,14 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 5,39 (s, 1H), 7,26 – 7,79 (m, 11H).

Ví dụ 319:



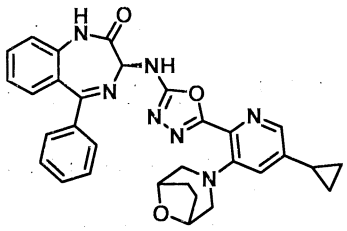
Hợp chất của Ví dụ 319 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 309 trong đó axit furan-3-ylboronic được sử dụng thay thế cho thiophen-3-ylboronic. ESI-MS *m/z*: 487,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,37 – 6,60 (m, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 3H), 7,42 – 7,58 (m, 5H), 7,61 – 7,75 (m, 2H), 7,88 – 8,02 (m, 3H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 320:



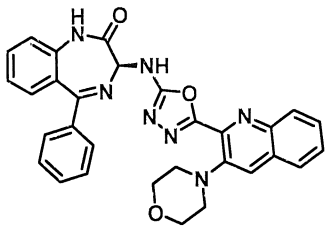
Hợp chất của Ví dụ 320 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 309 trong đó axit (3,5-dimetylisoxazol-4-yl)boronic được sử dụng thay thế cho axit thiophen-3-ylboronic. ESI-MS *m/z*: 516,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 5,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,37 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,60 – 7,71 (m, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 – 8,15 (m, 2H), 9,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 321:



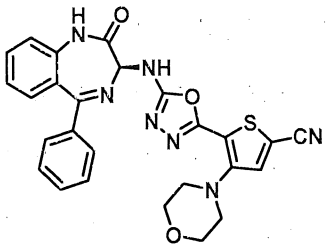
Hợp chất của Ví dụ 321 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 169 trong đó metyl 3-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-bromopicolinat, được điều chế theo cách tương tự với metyl 5-bromo-3-morpholinopicolinat trong Ví dụ 160, được sử dụng thay thế cho metyl 5-bromo-3-morpholinopicolinat. ESI-MS *m/z*: 548,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (s, 2H), 1,6 (s, 2H), 2,15 (d, 1H), 4,25 – 5,15 (m, 3H), 7,14 – 8,27 (m, 11H), 9,15 (d, 1H), 11,15 (d, 1H).

Ví dụ 322:

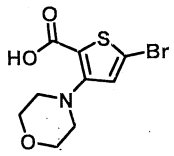


Hợp chất của Ví dụ 322 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 316 trong đó 2-bromoquinolin-3-amin được sử dụng thay thế cho 3-bromoisoquinolin-4-amin. ESI-MS *m/z*: 532,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94 – 3,12 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 5,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,32 – 7,40 (m, 2H), 7,41 – 7,58 (m, 5H), 7,66 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ví dụ 323:

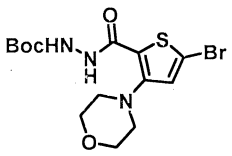


Ví dụ 323 bước a:



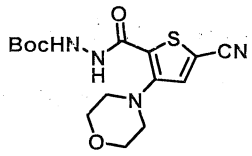
Thêm NaOH (1,18 mg, 29,4 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-3-morpholinothiophen-2-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 182 bước a, (900 mg, 2,9 mmol) trong THF/H_2O (10 mL/3 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 50 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (400 mg, 47%). ESI-MS *m/z*: 291,8 $[M+H]^+$.

Ví dụ 323 bước b:



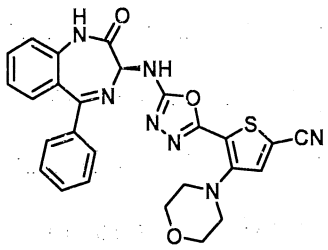
Thêm HATU (1,04 g, 2,74 mmol) và DIPEA (0,5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (400 mg, 1,37 mmol) và $BocNHNH_2$ (362,1 mg, 2,74 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (5 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA (20 mL ×3). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 10/1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (230 mg, 41%). ESI-MS *m/z*: 408,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 323 bước c:



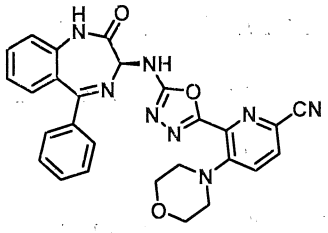
Trong môi trường khí N_2 hòa tan hợp chất thu được từ bước b (230 mg, 0,57 mmol) trong DMF (4 mL) và thêm $Pd(PP_3)_4$ (131 mg, 0,11 mmol) và $Zn(CN)_2$ (131 mg, 1,13 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 120 °C trong 2 giờ. Thêm dung dịch FeSO4 (20 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA (20 mL×3). Rửa pha hữu cơ được gom lại bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 5/1) thu được tert-butyl 2-(5-xyano-3-morpholinothiophen-2-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (128 mg, 64%). ESI-MS *m/z*: 353,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 323 bước d:

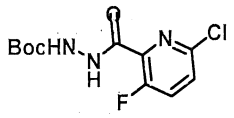


Hợp chất của Ví dụ 323 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó tert-butyl 2-(5-xyano-3-morpholinothiophen-2-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho 6-flo-2-morpholinonicotinohydrazit. ESI-MS *m/z*: 512,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 – 3,12 (m, 4H), 3,61 – 3,71 (m, 4H), 5,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 324:

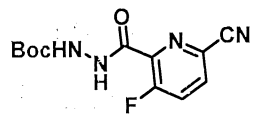


Ví dụ 324 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 6-clo-3-flopicolinic (1,40 g, 8 mmol), tert-butyl hydrazincarboxylat (1,32 g, 10 mmol), DIPEA (3 mL) và HATU (3,80 g, 10 mmol) trong DMF (50 mL) trong 0,5 giờ ở 25 °C. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung H_2O vào, chiết bằng EA(3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,74 g, 75%). ESI-MS *m/z*: 600,9 $[2M+Na]^+$.

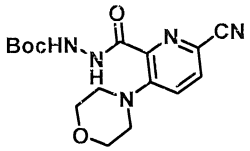
Ví dụ 324 bước b:



Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (725 mg, 2,5 mmol), $Zn(CN)_2$ (580 mg, 5 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0,5 mmol) trong DMA (20 mL) đến

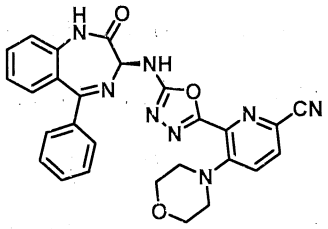
140 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Lọc hỗn hợp này, chiết bằng EA(3x), Loại bỏ các dung môi và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. (224 mg, 32%). ESI-MS *m/z*: 302,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 324 bước c:



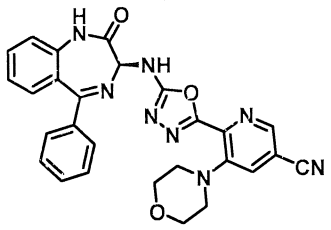
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (224 mg, 0,8 mmol) trong morpholin (10 mL) trong 1 giờ ở 80 °C. Loại bỏ các dung môi và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được tert-butyl 2-(6-xyano-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng. (208 mg, 75%). ESI-MS *m/z*: 348,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 324 bước d:



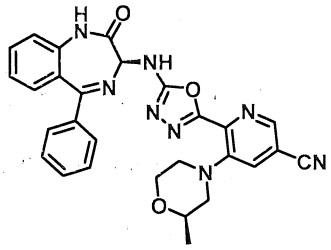
Hợp chất của Ví dụ 324 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó tert-butyl 2-(6-xyano-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho 6-flo-2-morpholinonicotinohydrazit. ESI-MS *m/z*: 507,3 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,08 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 5,18 (s, 1H), 7,20 – 7,58 (m, 8H), 7,67 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,34 – 9,42 (m, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 325:



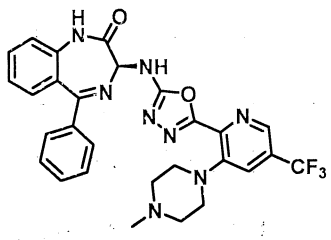
Hợp chất của Ví dụ 325 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 5-xyano-3-morpholinopicolinic, được điều chế trong Ví dụ 140, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 507,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 326:



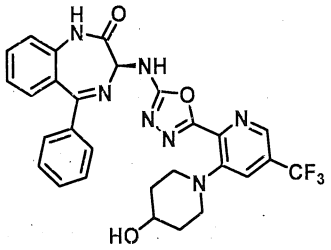
Hợp chất của Ví dụ 326 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit (R)-5-xyano-3-(2-metylmorpholino)picolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 5-xyano-3-morpholinopicolinic trong Ví dụ 140, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 521,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (d, 3H), δ 2,54 – 2,62 (d, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,57 – 3,74 (m, 2H), 3,74 – 3,89 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,25 – 7,42 (m, 3H), 7,43 – 7,59 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,43 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 327:



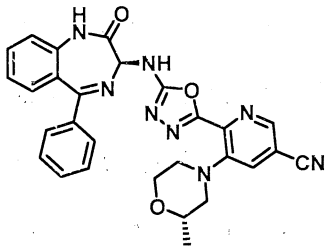
Hợp chất của Ví dụ 327 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó 1-metylpiperazin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 563,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,19 (s, 3H), 2,49-2,50 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 5,19-5,21 (d, *J*=8,0, 1H), 7,28-7,37 (m, 8H), 7,44-7,54 (m, 1H), 7,66-7,85 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,35-9,37 (d, *J*=8,0, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 328:



Hợp chất của Ví dụ 328 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 160 trong đó piperidin-4-ol và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 564,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54-1,61 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 2H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 4,66-4,67 (d, *J*=4,0, 1H), 5,19-5,21 (d, *J*=4,0, 1H),7,26-7,30 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 5H),7,65-7,66 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,31-9,33(d, *J*=8,0, 1H), 10,97 (s, 1H).

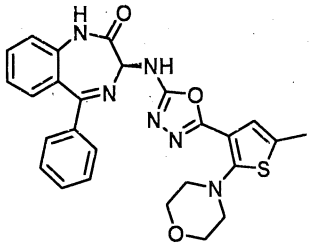
Ví dụ 329:



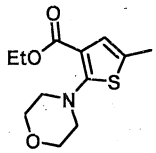
Hợp chất của Ví dụ 329 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit (S)-5-xyano-3-

(2-metylmorpholino)picolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 5-xyano-3-morpholinopicolinic trong Ví dụ 140, được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 521,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (d, 3H), 2,54 – 2,64 (m, 1H), 2,71 – 2,93 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,61 – 3,91 (m, 3H), 5,22 (d, 1H), 7,22 – 7,41 (m, 3H), 7,43 – 7,61 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,43 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 330:

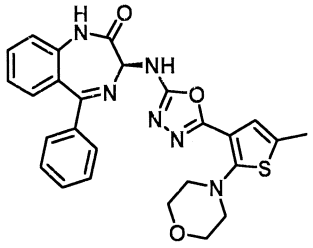


Ví dụ 330 bước a:



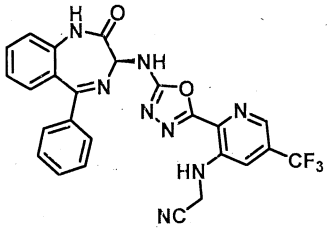
Thêm 1-bromo-2-(2-bromoetoxy) etan (5,42 g, 27,5 mmol), Cs_2CO_3 (11,4 g, 35 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-amino-5-metylthiophen-3-carboxylat (2,0 g, 10,8 mmol) trong DMA (20 mL). Đun hồi lưu hỗn hợp này qua đêm ở 80 °C. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó rót vào nước và chiết bằng EA (3 * 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 4/1) thu được etyl 5-metyl-2-morpholinothiophen-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (700 mg, 28%). ESI-MS *m/z*: 256,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 330 bước b:

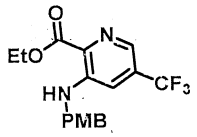


Hợp chất của Ví dụ 330 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-metyl-2-morpholinothiophen-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 501,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2,38 (3 H, d), 2,97 (4 H, dd), 3,32 (4 H, m), 5,12 (1 H, d), 6,90 (1 H, d), 7,44 (9 H, m), 8,96 (1 H, d), 10,96 (1 H, s).

Ví dụ 331:

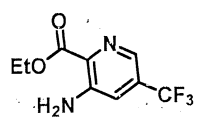


Ví dụ 331 bước a:



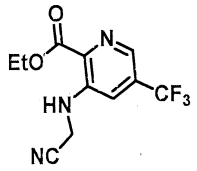
Khuấy dung dịch chứa hợp chất etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat (3,8 g, 15 mmol) và $PMBNH_2$ (4,94 g, 36 mol) trong DMSO (50 mL) trong 18 giờ ở 110 °C. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,4 g, 27%).

Ví dụ 331 bước b:



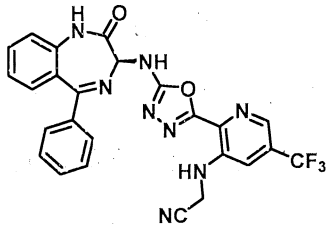
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,06 g, 3 mmol) và TFA (5 mL) trong DCM (20 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (585 mg, 83%). ESI-MS *m/z*: 235,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 331 bước c:



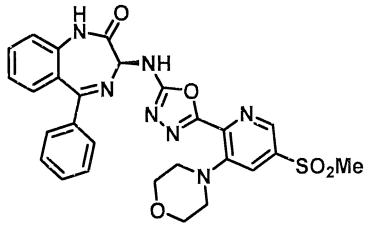
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (421 mg, 1,8 mmol), TMSCN (1,78 g, 18 mmol) và $(CH_2O)_n$ (540 mg, 18 mmol) trong MeCN (15 mL) trong 18 giờ ở 90 °C. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được etyl 3-((xyanometyl)amino)-5-(triflometyl)picolinat ở dạng dầu màu nâu. (328 mg, 67%). ESI-MS *m/z*: 274,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 331:

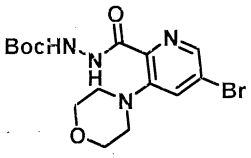


Hợp chất của Ví dụ 331 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-((xyanometyl)amino)-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 519,4 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 7,19 – 7,61 (m, 8H), 7,63 – 7,83 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 332:

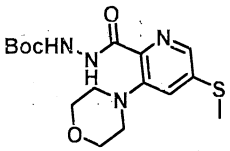


Ví dụ 332 bước a:



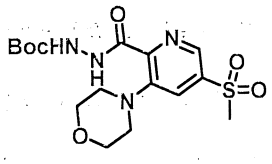
Hòa tan dung dịch chứa tert-butyl 2-(5-bromo-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 311 bước b, (2,0 g, 6,0 mmol) trong DMSO (20 mL), sau đó thêm morpholin (1,04 g, 12,0 mmol) và K_2CO_3 (2,48 g, 18,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này, pha loãng bằng H_2O, và chiết bằng EA(x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô, sau đó tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu xám nhạt (1,96 g, 82%). ESI-MS *m/z*: 401,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 332 bước b:



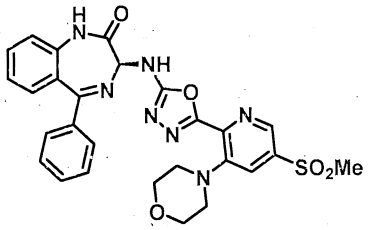
Hòa tan dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (700 mg, 1,8 mmol) trong 1-metylpyrolidin-2-on (6 mL), sau đó thêm $NaSCH_3$ (245 mg, 3,5 mmol) và K_2CO_3 (725 mg, 5,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước (10 mL) vào và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (515 mg, 80%). ESI-MS *m/z*: 369,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 332 bước c:



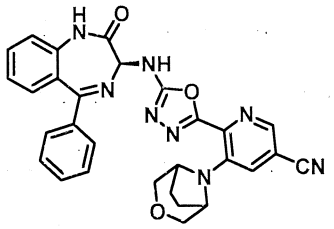
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (495 mg, 1,4 mmol) và Oxon (1,22 g, 2,0 mmol) trong MeOH (3 mL), axeton (3 mL) và H_2O (3 mL) trong ba giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này, và chiết bằng EA(x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô thu được 254 mg (47%) tert-butyl 2-(5-(metylsulfonyl)-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng sản phẩm màu vàng. ESI-MS *m/z*: 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 332:



Hợp chất của Ví dụ 332 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó tert-butyl 2-(5-(metylsulfonyl)-3-morpholinopicolinoyl)hydrazin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho 6-flo-2-morpholinonicotinohydrazit. ESI-MS *m/z*: 560,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,09 (s, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,75 (s, 4H), 5,22 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,33 – 7,40 (m, 2H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,63 – 7,75 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,44 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

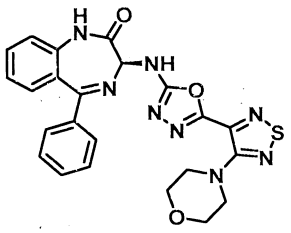
Ví dụ 333:



Hợp chất của Ví dụ 333 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 3-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-5-xyanopicolinic, được điều chế tương tự với quy trình điều chế axit 5-xyano-3-morpholinopicolinic trong Ví dụ 140, được sử dụng thay thế cho axit

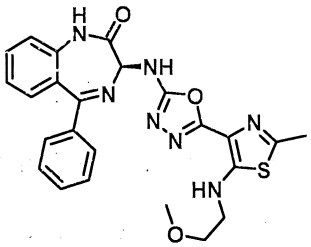
6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI-MS *m/z*: 533,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 (s, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,84 – 3,97 (d, 2H), 5,21 (d, 1H), 7,23 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,60 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 334:

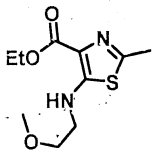


Hợp chất của Ví dụ 334 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 272 trong đó metyl 4-bromo-1,2,5-thiadiazol-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 2-metyl-5-bromothiazol-4-carboxylat. ESI-MS *m/z*: 560,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 335:



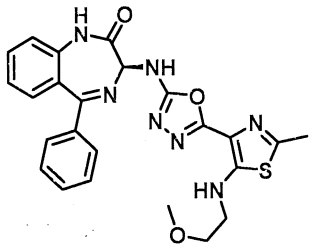
Ví dụ 335 bước a:



Gia nhiệt dung dịch chứa etyl 5-amino-2-metylthiazol-4-carboxylat (1,7 g, 9,0 mmol), 1-bromo-2-metoxyetan (1,2 g, 9,0 mmol) và Cs_2CO_3 (4,4 g, 13,5 mmol) trong DMF (10 mL) đến 50 °C trong 7 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được etyl 5-((2-

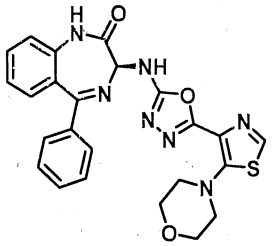
metoxyetyl)amino)-2-metylthiazol-4-carboxylat ở dạng dầu màu da cam (850 mg, 3,48 mmol, 39%). ESI-MS *m/z*: 245,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 335 bước b:

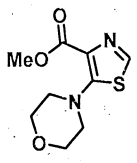


Hợp chất của Ví dụ 335 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-((2-metoxyetyl)amino)-2-metylthiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI-MS *m/z*: 490,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,52 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 5,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,22 – 7,37 (m, 3H), 7,40 – 7,58 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 336:



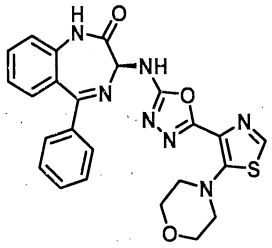
Ví dụ 336 bước a:



Hòa tan metyl 5-bromothiazol-4-carboxylat (200 mg, 0,90 mmol) trong MeCN (2,4 mL) trong lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Sau đó thêm morpholin (87 uL, 0,99 mmol) và DBU (0,2 mL, 1,35 mmol) vào lọ nhỏ này. Gắn kín lọ nhỏ và gia nhiệt đến 80 °C trong 5 giờ. Làm nguội lọ nhỏ nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết

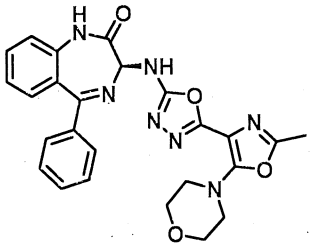
lớp nước (3x) bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô trên silica gel (hexan/EtOAc: 0% đến 80%), thu được metyl 5-morpholinothiazol-4-carboxylat (120 mg, 58%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* = 229,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 336 bước b:



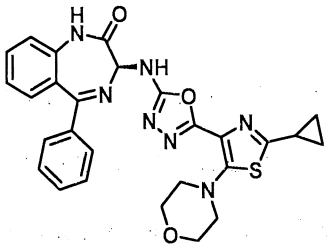
Hợp chất của Ví dụ 336 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 488,1537 $[M+H]^+$.

Ví dụ 337:

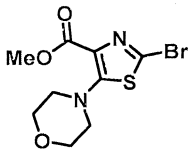


Hợp chất của Ví dụ 337 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 272 trong đó etyl 5-bromooxazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 2-metyl-5-bromothiazol-4-carboxylat. ESI MS *m/z* = 486,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 338:

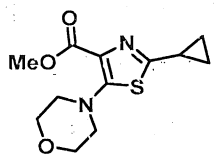


Ví dụ 338 bước a:



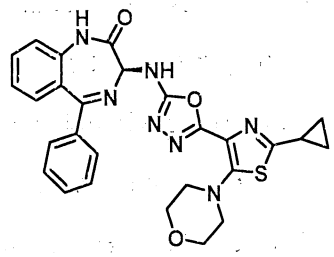
Hòa tan metyl 5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 336, (247 mg, 1,08 mmol) trong MeCN (5,4 mL) trong lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Thêm toàn bộ một lần NBS (208 mg, 1,17 mmol) vào lọ nhỏ này ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế trên silica gel (hexan/EtOAc: 0% đến 80%), thu được metyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat (256 mg, 77%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* = 309,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 338 bước b:



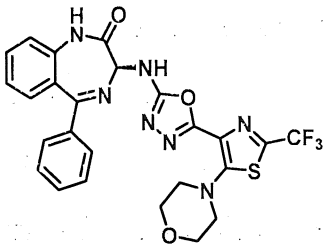
Thêm metyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat (212 mg, 0,69 mmol), axit xyclopropylboronic (65 mg, 0,76 mmol), K_2CO_3 (286 mg, 2,07 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,04 mmol) vào lọ nhỏ. Gắn kín lọ nhỏ và tháo khí nitơ vào. Thêm toluen (2,9 mL) và nước (0,6 mL) vào lọ nhỏ này bằng bơm tiêm. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 20 giờ. Làm nguội lọ nhỏ này đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng nước. Chiết lớp nước (3x) bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng $NaSO_4$, lọc và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 100% thu được metyl 2-xyclopropyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat (76 mg, 41%) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 338 bước c:



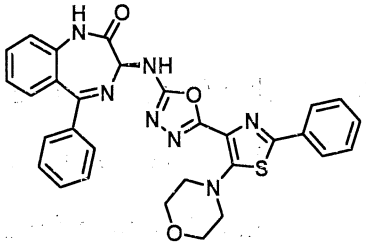
Hợp chất của Ví dụ 338 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 2-xyclopropyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 528,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,72 – 1,00 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,82 – 3,16 (m, 4H), 3,54 – 3,90 (m, 4H), 5,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 9,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 339:



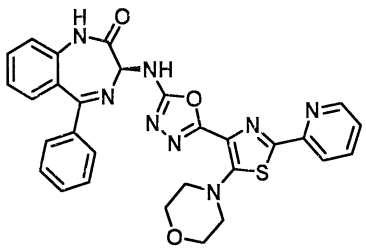
Hợp chất của Ví dụ 339 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 272 trong đó etyl 5-bromo-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 2-metyl-5-bromothiazol-4-carboxylat. ESI-MS *m/z*: 556,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 340:

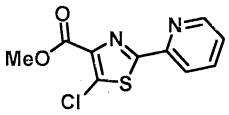


Hợp chất của Ví dụ 340 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 338 trong đó axit phenylboronic được sử dụng thay thế cho axit xyclopropylboronic. ESI MS *m/z* = 564,1823 $[M+H]^+$.

Ví dụ 341:

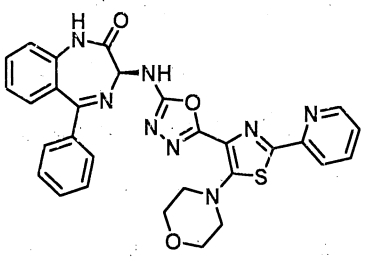


Ví dụ 341 bước a:



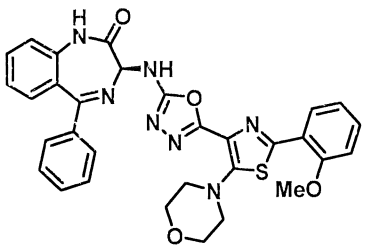
Thêm metyl 2-bromo-5-clothiazol-4-carboxylat (200 mg, 0,78 mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (90 mg, 0,08 mmol) vào lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Gắn kín lọ nhỏ và tháo hết khí và làm đầy lại bằng khí nitơ (3x). Thêm lần lượt THF (3,9 mL) và pyridin-2-ylkẽm(II) bromua (1,9 mL, 0,94 mmol) vào lọ nhỏ được bịt kín. Gia nhiệt lọ nhỏ đến 65 °C qua đêm. Để nguội hỗn hợp phản ứng và sau đó pha loãng bằng nước và EtOAc. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 100% thu được metyl 5-clo-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylat (106 mg, hiệu suất 53%) ở dạng chất rắn. ESI MS *m/z* = 255,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 341 bước b:

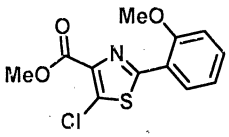


Hợp chất của Ví dụ 341 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 272 trong đó metyl 5-clo-2-(pyridin-2-yl)thiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 2-metyl-5-bromothiazol-4-carboxylat. ESI MS *m/z* = 565,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 342:

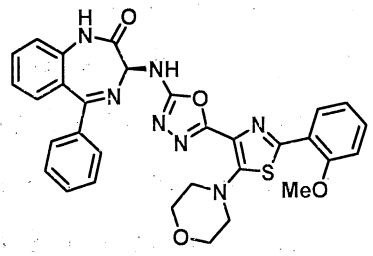


Ví dụ 342 bước a:



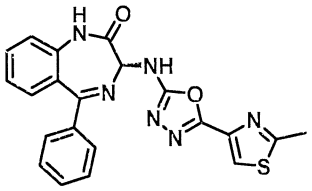
Thêm metyl 2-bromo-5-clothiazol-4-carboxylat (200 mg, 0,78 mmol), axit (2-metoxyphenyl)boronic (142 mg, 0,94 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (90 mg, 0,08 mmol) và K_2CO_3 (323 mg, 2,34 mmol) vào lọ nhỏ. Gắn kín lọ nhỏ và tháo khí nitơ vào (3x). Thêm toluen (3,2 mL) và nước (650 µL) vào lọ nhỏ được bịt kín này. Gia nhiệt lọ nhỏ đến 80 °C và khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và EtOAc. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được metyl 5-clo-2-(2-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylat (150 mg, hiệu suất 68%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS m/z = 284,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 342 bước b:



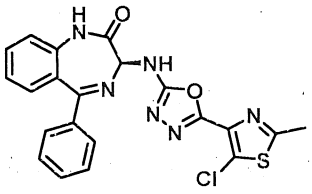
Hợp chất của Ví dụ 342 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 272 trong đó metyl 5-clo-2-(2-metoxyphenyl)thiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 2-metyl-5-bromothiazol-4-carboxylat. ESI MS m/z = 594,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 343:

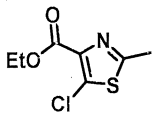


Hợp chất của Ví dụ 343 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-metylthiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 417,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 344:

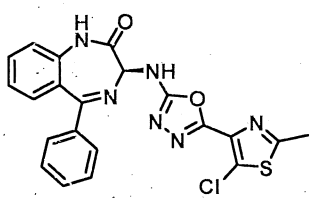


Ví dụ 344 bước a:



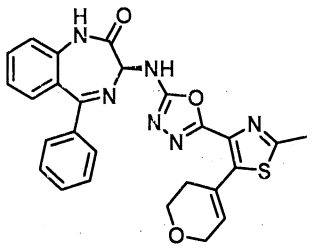
Hòa tan etyl 2-metylthiazol-4-carboxylat (1,0 g, 5,84 mmol) trong DMF (29 mL) trong lọ nhỏ được sấy khô trên lò, mở cho không khí vào thu được dung dịch màu vàng. Thêm 1,3,5-triclo-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion (1,1 g, 4,67 mmol) vào dung dịch này và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng $NaSO_4$, lọc và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 20% thu được etyl 5-clo-2-metylthiazol-4-carboxylat (257 mg, hiệu suất 21%) ở dạng dầu. ESI MS *m/z* = 206,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 344:

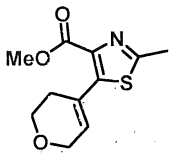


Hợp chất của Ví dụ 344 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-clo-2-metylthiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 451,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 345:

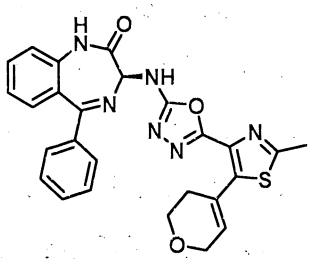


Ví dụ 345 bước a:



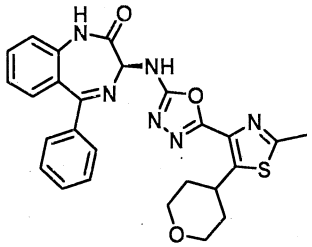
Hòa tan metyl 5-bromo-2-metylthiazol-4-carboxylat (600 mg, 2,54 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (587 mg, 2,80 mmol), $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (1,5 g, 6,61 mmol), và SPhos Pd G3 (66 mg, 0,08 mmol) trong DMF (4,4 ml) và nước (436 µl) trong lọ nhỏ được sấy khô trên lò, trong môi trường khí nitơ thu được thể huyền phù màu vàng. Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành ở 100 °C trong 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 40% thu được metyl 5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylat (170 mg, hiệu suất 28%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 345 bước b:



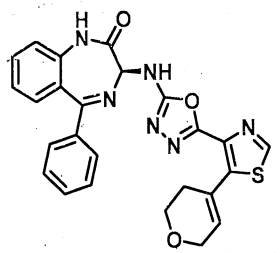
Hợp chất của Ví dụ 345 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 499,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 346:



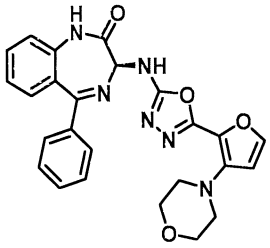
Hòa tan (*S*)-3-((5-(5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metylthiazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (Ví dụ 345) (23 mg, 0,05 mmol) trong MeOH (2 mL) trong bình cầu đáy tròn, thu được dung dịch trong. Thêm toàn bộ một lần paladi trên cacbon (5 mg, 0,05 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Bịt kín bình cầu và tháo ra bằng bình cầu khí hydro. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí hydro qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit, rửa bằng EtOAc, và cô, thu được (S)-3-((5-(2-metyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)thiazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (17 mg, hiệu suất 74%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* = 501,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 347:

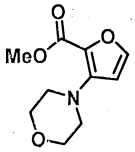


Hợp chất của Ví dụ 347 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 345 trong đó metyl 5-bromothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 5-bromo-2-metylthiazol-4-carboxylat. ESI MS *m/z* = 485,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 348:

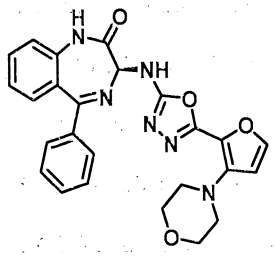


Ví dụ 348 bước a:



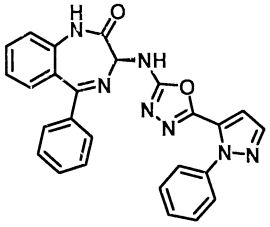
Hòa tan kali iođua (706 mg, 4,25 mmol), kali cacbonat (588 mg, 4,25 mmol), và metyl 3-aminofuran-2-carboxylat (300 mg, 2,13 mmol) trong DMA (6,0 mL) trong bình cầu đáy tròn được sấy trên lò, trong môi trường khí nitơ thu được thể huyền phù trong. Bịt kín bình cầu và thêm 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (542 mg, 2,34 mmol) vào hỗn hợp phản ứng thông qua bơm tiêm. Gia nhiệt bình cầu đến 120 °C và khuấy qua đêm. Làm nguội bình cầu đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 100% thu được metyl 3-morpholinofuran-2-carboxylat (257 mg, hiệu suất 57%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* = 212,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 348 bước b:

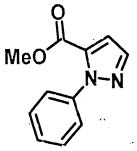


Hợp chất của Ví dụ 348 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 3-morpholinofuran-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 471,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 349:

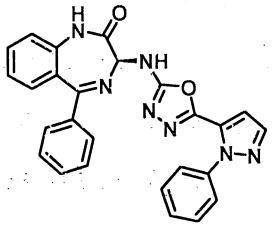


Ví dụ 349 bước a:



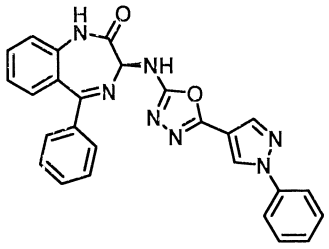
Hòa tan axit 1-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (1 g, 5,31 mmol) trong metanol (13 mL) trong bình cầu đáy tròn được trang bị thiết bị ngưng tụ. Làm nguội bình cầu đến 0 °C và thêm từng giọt $SOCl_2$ (1,2 mL, 16,47 mmol) vào. Làm ấm bình cầu đến 60 °C và khuấy qua đêm. Làm nguội bình cầu đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng nước. Bazơ hóa lớp nước bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Tách metyl 1-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (0,93 g, hiệu suất 87%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* = 203,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 349 bước b:

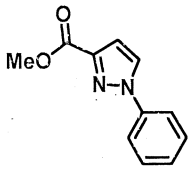


Hợp chất của Ví dụ 349 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 1-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 462,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 350:

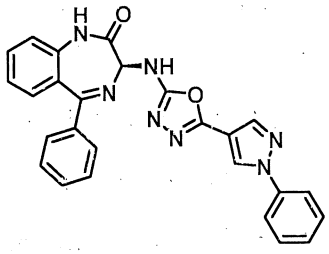


Ví dụ 350 bước a:



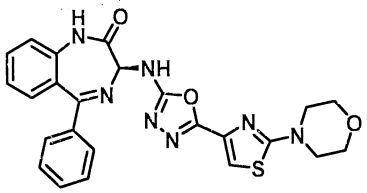
Hòa tan axit 1-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (0,25 g, 1,33 mmol) trong metanol (6 mL) trong bình cầu đáy tròn được trang bị thiết bị ngưng tụ. Làm nguội bình cầu đến 0 °C và thêm từng giọt trimetylsilyldiazometan (2,7 mL, 5,32 mmol, 2M) vào bình cầu. Làm ấm bình cầu đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong hai giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cho hấp thụ trong EtOAc và nước. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3x). Làm khô lớp hữu cơ bằng $NaSO_4$, lọc và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được metyl 1-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (136 mg, hiệu suất 51%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI MS *m/z* = 203,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 350 bước b:



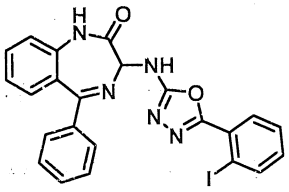
Hợp chất của Ví dụ 350 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 1-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 462,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 351:



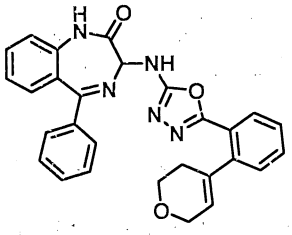
Hợp chất của Ví dụ 351 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 488,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 352:



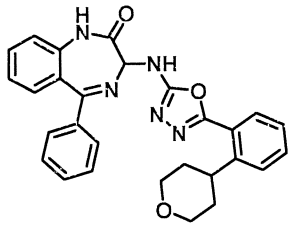
Hợp chất của Ví dụ 352 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 20 trong đó axit 2-iodobenzoic được sử dụng thay thế cho axit 5-clofuran-2-carboxylic. ESI MS *m/z* = 522,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 353:



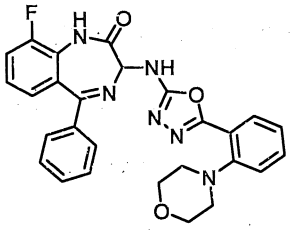
Hợp chất của Ví dụ 353 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 345 trong đó 3-((5-(2-iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on được sử dụng thay thế cho metyl 5-bromo-2-metylthiazol-4-carboxylat. ESI MS *m/z* = 478,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 354:

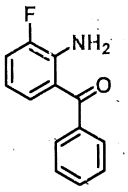


Hợp chất của Ví dụ 354 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 346 trong đó 3-((5-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on được sử dụng thay thế cho (*S*)-3-((5-(5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metylthiazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on. ESI MS *m/z* = 480,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 355:

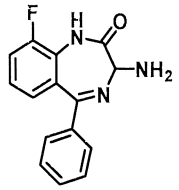


Ví dụ 355 bước a:



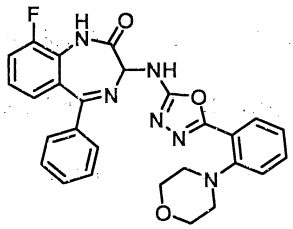
Thêm từng giọt PhMgBr (120 mL, 3 M) ở 0 °C trong môi trường khí N_2 vào dung dịch chứa 2-amino-3-flobenzonitril (25 g, 0,18 mol) trong THF (400 mL) trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm HCl/H_2O (400 mL, 6 M) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phân tích LCMS cho thấy phản ứng là hoàn toàn. Loại bỏ lớp hữu cơ, chiết pha cặn bằng EA (x 3). Rửa các lớp hữu cơ được gom lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và tinh chế bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 1/0 – 10/1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (31,5 g, 78%). ESI-MS *m/z*: 216,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 355 bước b:



3-Amino-9-flo-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on trong Ví dụ 1 trong đó (2-amino-3-flophenyl)(phenyl)metanon được sử dụng thay thế cho 2-benzoylanilin. ESI-MS *m/z*: 270,1 $[M+H]^+$.

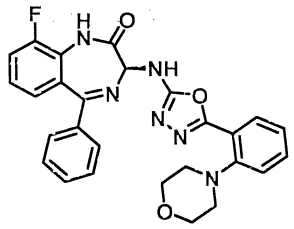
Ví dụ 355 bước c:



Hợp chất của Ví dụ 355 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 3-amino-9-flo-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on và 2-morpholinobenzohydrazit được sử dụng thay cho (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on và tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit, một cách tương ứng. ESI-MS *m/z*: 499,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 – 2,93 (m, 4H), 3,69 (dd, *J* = 5,4, 3,4 Hz, 4H), 5,15 – 5,24 (m, 1H), 7,11 – 7,18 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,40 – 7,72 (m, 8H), 9,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 10,92 (t, *J* = 13,9 Hz, 1H).

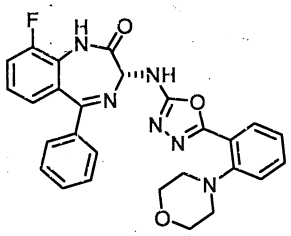
Tinh chế hợp chất của Ví dụ 355 (300 mg, 0,60 mmol) bằng cách tách các đồng phân quang học thu được sản phẩm 355a ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (102 mg, 33%) và 355b ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (103 mg, 35%).

Ví dụ 355a:



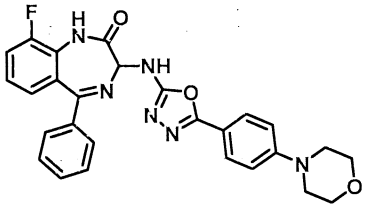
ESI-MS *m/z*: 499,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,88 (dd, *J* = 5,6, 3,5 Hz, 4H), 3,70 (dd, *J* = 5,6, 3,5 Hz, 4H), 5,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,07 – 7,24 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,41 – 7,72 (m, 8H), 9,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 355b:



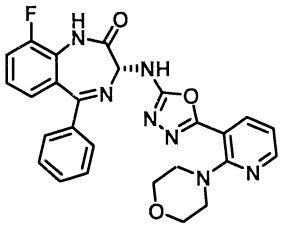
ESI-MS *m/z*: 499,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 – 2,93 (m, 4H), 3,65 – 3,75 (m, 4H), 5,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 – 7,24 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,41 – 7,72 (m, 8H), 9,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

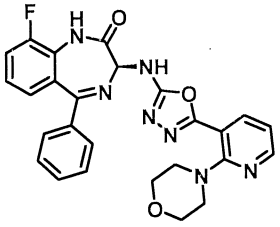
Ví dụ 356:



Hợp chất của Ví dụ 355 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 355 trong đó 4-morpholinobenzohydrazit được sử dụng thay thế cho 2-morpholinobenzohydrazit. ESI-MS *m/z*: 499,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,74 (dd, *J* = 6,1, 3,6 Hz, 4H), 5,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,01 – 7,13 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (td, *J* = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,72 (m, 8H), 8,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Các Ví dụ 357 và 358:

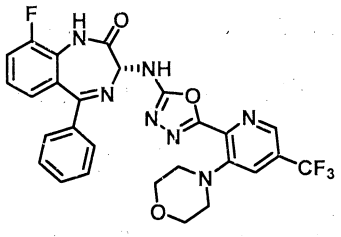


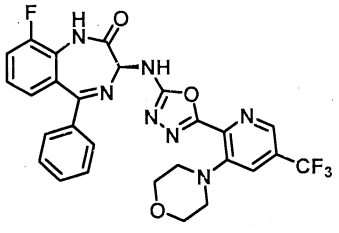


Các hợp chất của các Ví dụ 357 và 358 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất của Ví dụ 355 trong đó 2-morpholinonicotinohydrazit được sử dụng thay thế cho 2-morpholinobenzohydrazit, sau đó tách đồng phân quang học.

Ví dụ 357: ESI-MS *m/z*: 500,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,15 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 3,68 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 5,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 – 7,09 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,40 (m, 1H), 7,48-7,65 (m, 6H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H). Ví dụ 358: ESI-MS *m/z*: 500,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14 (s, 4H), 3,69 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 5,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 – 7,09 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,65 (m, 6H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Các Ví dụ 359 và 360:



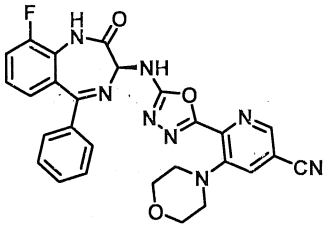


Các hợp chất của các Ví dụ 359 và 360 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất của Ví dụ 355 trong đó 3-morpholino-5-(triflometyl)picolinohydrazit được sử dụng thay thế cho 2-morpholinobenzohydrazit, sau đó tách đồng phân quang học.

Ví dụ 359: ESI-MS *m/z*: 568,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,07 (dd, *J* = 5,7, 3,2 Hz, 4H), 3,61 – 3,77 (m, 4H), 5,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,41 – 7,75 (m, 6H), 7,89 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,90 (s, 1H).

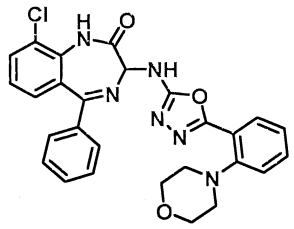
Ví dụ 360: ESI-MS *m/z*: 568,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,02 – 3,12 (m, 4H), 3,72 (dd, *J* = 5,9, 3,2 Hz, 4H), 5,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,41 – 7,70 (m, 6H), 7,89 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ví dụ 361:



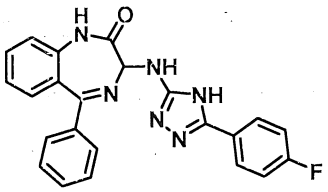
Hợp chất của Ví dụ 361 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 325, ngoại trừ (S)-3-amino-9-flo-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on được sử dụng thay thế cho (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (**A**). (S)-3-Amino-9-flo-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on được điều chế theo cách tương tự với quy trình được sử dụng điều chế (S)-3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (**A**). ESI-MS *m/z*: 525,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,03 (s, 4H), 3,72-3,80 (m, 4H), 5,23-5,31 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,45 – 7,66 (m, 6H), 8,13– 8,14(m, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,41-9,49(m, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 362:



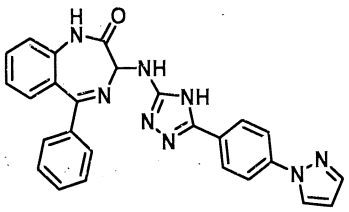
Hợp chất của Ví dụ 355 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 355 trong đó 2-amino-3-clobenzonitril được sử dụng thay cho 2-amino-3-flobenzonitril. ESI-MS *m/z*: 499,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 – 2,93 (m, 4H), 3,62 – 3,77 (m, 4H), 5,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07 – 7,22 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,61 (m, 6H), 7,67 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 9,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ví dụ 363:

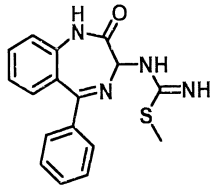


Hợp chất của Ví dụ 363 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 86 trong đó 4-flobenzoyl isothioxyanat được sử dụng thay thế cho benzoyl isothioxyanat. ESI-MS *m/z*: 413,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 – 7,72 (m, 12H), 7,79 – 7,93 (m, 2H), 10,97 (s, 1H), 12,26 (s, 1H).

Ví dụ 364:

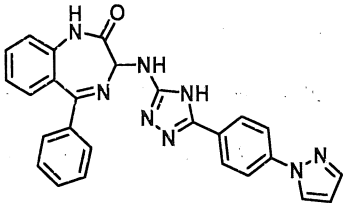


Ví dụ 364 bước a:



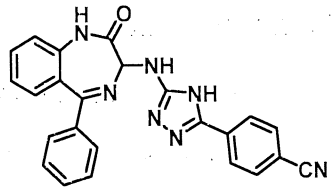
Đun hồi lưu dung dịch chứa 1-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)thioure từ Ví dụ 90 bước a (1,2 g, 3,9 mol) và MeI (577 mg, 4,1 mmol) trong MeOH (20 mL) trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này thu được 1,4 g hợp chất mong muốn (thô) ở dạng chất rắn màu da cam, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 325,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 364 bước b:



Đun hồi lưu dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (150 mg, 0,463 mmol), 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzohydrazit (103 mg, 0,51 mmol) trong pyridin (5 mL) trong 1 giờ trong bể dầu. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng (27 mg, 13%). ESI-MS *m/z*: 461,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,22 – 7,58 (m, 9H), 7,57 – 7,82 (m, 2H), 7,90 (m, 4H), 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

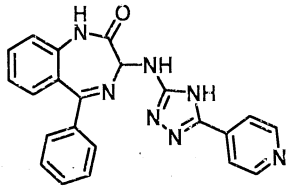
Ví dụ 365:



Hợp chất của Ví dụ 365 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 364 trong đó 4-xyanobenzohydrazit được sử dụng thay thế cho 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzohydrazit. ESI-

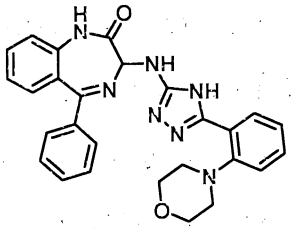
MS *m/z*: 420,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,37 (m, 3H), 7,38 – 7,55 (m, 5H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,93 – 8,08 (m, 2H), 10,97 (s, 1H), 12,66 (s, 1H).

Ví dụ 366:



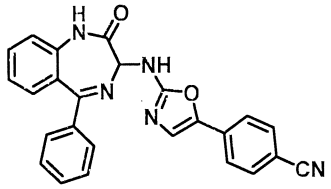
Hợp chất của Ví dụ 366 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 364 trong đó isonicotinohydrazit được sử dụng thay thế cho 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzohydrazit. ESI-MS *m/z*: 396,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,54 (m, 8H), 7,57 – 7,84 (m, 4H), 8,51 – 8,69 (m, 2H), 10,98 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 12,62 (s, 1H).

Ví dụ 367:



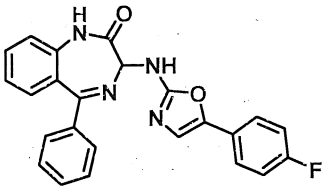
Hợp chất của Ví dụ 367 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 364 trong đó 2-morpholinobenzohydrazit được sử dụng thay thế cho 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzohydrazit. ESI-MS *m/z*: 480,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,77 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 5,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,21 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,36 (m, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,59 – 7,68 (m, 2H), 10,89 (s, 1H), 12,80 (s, 1H).

Ví dụ 368:



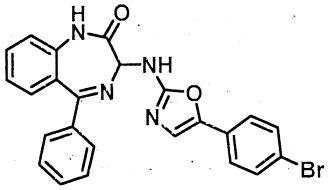
Hợp chất của Ví dụ 368 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 84 trong đó 4-(2-azidoaxetyl)benzonitril được sử dụng thay thế cho 2-azido-1-phenyletanon. ESI-MS *m/z*: 410,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ5,20 (s, 1H),7,25-7,28 (m, 1H), 7,33 – 7,35 (m,2H), 7,43 – 7,49 (m, 6H), 7,51-7,55 (m, 3H), 7,64-7,86 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 369:



Hợp chất của Ví dụ 369 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 84 trong đó 2-azido-1-(4-flophenyl)etan-1-on được sử dụng thay thế cho 2-azido-1-phenyletanon. ESI-MS *m/z*: 413,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ5,17-5,19 (d, J = 8,0, 1H),7,10-7,14 (m, 1H), 7,19 – 7,26 (m, 3H), 7,27 – 7,36 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 7H), 7,65-7,69 (m, 1H), 8,70-8,73 (m, 1H), 10,95 (s, 1H).

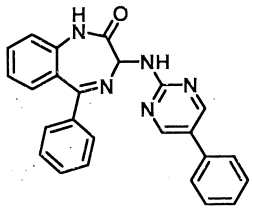
Ví dụ 370:



Hợp chất của Ví dụ 370 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 84 trong đó 2-azido-1-(4-

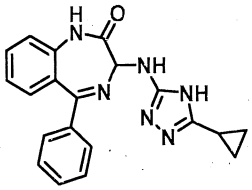
bromophenyl)etan-1-on được sử dụng thay thế cho 2-azido-1-phenyletanon. ESI-MS *m/z*: 475,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ5,17-5,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H),7,25-7,29 (m, 2H), 7,33 – 7,35 (m,2H), 7,44 – 7,49 (m, 7H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 1H), 8,75-8,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 371:



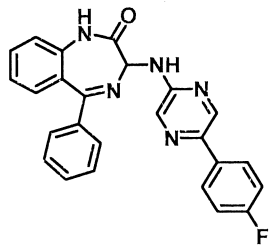
Hợp chất của Ví dụ 371 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 95 trong đó 2-clo-5-phenylpyrimidin được sử dụng thay thế cho 3-clo-6-phenylpyridazin. ESI-MS *m/z*: 406,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,47 (m, 10H), 7,62 – 7,77 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 372:



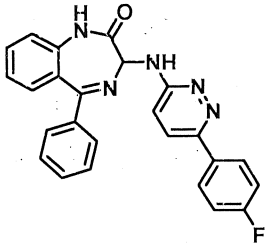
Hợp chất của Ví dụ 372 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 86 trong đó xyclopropancacbonyl isothioxyanat được sử dụng thay thế cho benzoyl isothioxyanat. ESI-MS *m/z*: 359,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,77 (d, J = 35,3 Hz, 4H), 1,77 (m, 1H), 5,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,37 (m, 3H), 7,39 – 7,55 (m, 5H), 7,63 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ví dụ 373:



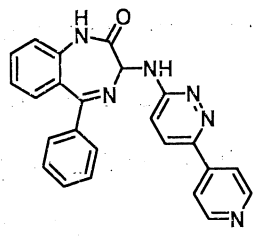
Hợp chất của Ví dụ 373 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 95 trong đó 2-clo-5-(4-flophenyl)pyrazin được sử dụng thay thế cho 3-clo-6-phenylpyridazin. ESI-MS *m/z*: 424,3 $[M+H]^+$,1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,33 – 7,41 (m, 2H), 7,42 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,90 – 8,03 (m, 2H), 8,30 – 8,46 (m, 2H), 8,48 – 8,58 (m, 1H), 10,76 – 11,18 (m, 1H).

Ví dụ 374:



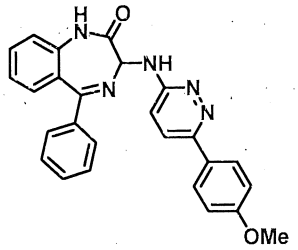
Hợp chất của Ví dụ 374 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 95 trong đó 3-clo-6-(4-flophenyl)pyridazin được sử dụng thay thế cho 3-clo-6-phenylpyridazin. ESI-MS *m/z*: 424,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,64 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,40 (m, 5H), 7,41 – 7,61 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 7,94 – 8,18 (m, 3H), 8,79 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 375:



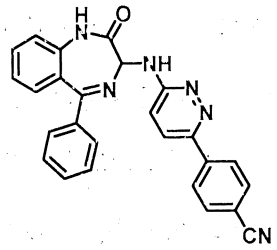
Hợp chất của Ví dụ 375 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 95 trong đó 3-clo-6-(pyridin-4-yl)pyridazin được sử dụng thay thế cho 3-clo-6-phenylpyridazin. ESI-MS *m/z*: 407,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,43 (m, 4H), 7,43 – 7,62 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 7,93 – 8,02 (m, 2H), 8,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,62 – 8,72 (m, 2H), 10,93 (s, 1H).

Ví dụ 376:



Hợp chất của Ví dụ 376 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 95 trong đó 3-clo-6-(4-metoxyphenyl)pyridazin được sử dụng thay thế cho 3-clo-6-phenylpyridazin. ESI-MS *m/z*: 436,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,79 (s, 3H), 5,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 – 7,07 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,43 – 7,53 (m, 4H), 7,67 (m, 1H), 7,83 – 7,95 (m, 3H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

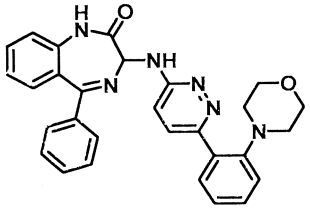
Ví dụ 377:



Hợp chất của Ví dụ 377 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 95 trong đó 4-(6-clopyridazin-3-yl)benzonitril được sử dụng thay thế cho 3-clo-6-phenylpyridazin. ESI-MS *m/z*: 431,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,43 (m, 4H),

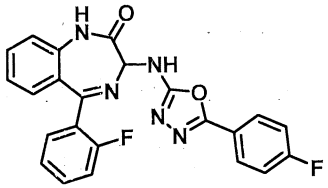
7,44 – 7,59 (m, 5H), 7,66 – 7,75 (m, 1H), 7,92 – 8,01 (m, 2H), 8,03 – 8,12 (m, 1H), 8,16 – 8,26 (m, 2H), 8,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 378:

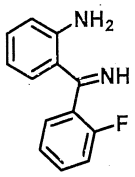


Hợp chất của Ví dụ 378 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 95 trong đó 4-(2-(6-clopyridazin-3-yl)phenyl)morpholin được sử dụng thay thế cho 3-clo-6-phenylpyridazin. ESI-MS *m/z*: 491,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,66 – 2,84 (m, 4H), 3,49 – 3,66 (m, 4H), 5,70 (m, 1H), 7,07 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,31 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,43 – 7,57 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H).

Ví dụ 379:



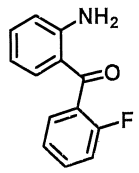
Ví dụ 379 bước a:



Khuấy dung dịch chứa anilin (4,65 g, 50 mmol) trong DCE (100 mL) trong 10 phút ở 0 °C. Sau đó thêm từ từ BCl_3 (55 ml, 55 mmol, 1M trong DCM) trước khi khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở 0 °C. Thêm 2-flobenzonitril (12 g, 100 mmol) và $AlCl_3$ (7,38 g, 55 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C qua đêm. Lọc bỏ chất rắn và cô dịch lọc trong chân không, pha loãng hỗn hợp bằng nước (100 mL) và chiết bằng EA (3x100

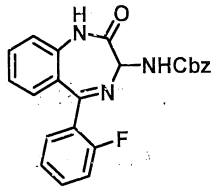
mL). Cô pha hữu cơ trong chân không. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z*: 215,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 379 bước b:



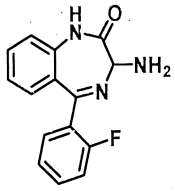
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (8,79 g, 41,8 mmol) trong HCl (60 mL) trong 40 phút ở 0 °C. Gia nhiệt dung dịch này lên đến 80 °C trong một giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng Sắc ký nhanh ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (2,3 g,27%). ESI-MS *m/z*: 216,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 379 bước c:



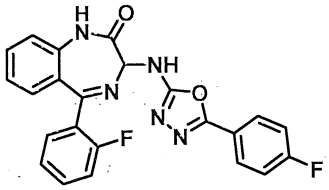
Thêm từng giọt dung dịch chứa $(COCl)_2$ (1,85 g, 14,2 mmol) vào axit 2-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-2-(benzyloxycacbonylamino)axetic, được điều chế trong Ví dụ 1 bước a, (3,6 g, 11 mmol) và DMF (0,5 mL) trong THF (100 mL) ở 0 °C và khuấy trong 1 giờ, sau đó thêm (2-aminophenyl)(2-flophenyl)metanon (1,08 g, 5,0 mmol) và NMM (1,01 g, 10,0 mmol) vào hỗn hợp này ở 0 °C và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc và thêm $NH_3.H_2O$ (7N) trong MeOH (50 mL) vào và khuấy trong 2 giờ, chiết bằng EA(100 mL x 3), rửa bằng dung dịch nước NaOH (1N, 200 mL), làm khô (Na_2SO_4), cô và hòa tan bằng HOAc (50 mL), sau đó thêm NH_4OAc (4,37 g, 31,0 mmol) vào và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ các dung môi và điều chỉnh độ pH đến 9~10, rửa bằng Et_2O (50 mL) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (940 mg, 47%). ESI-MS *m/z*: 404,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 379 bước d:



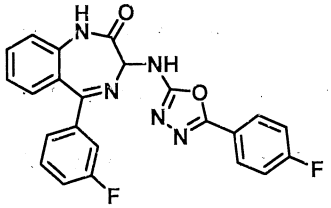
Hòa tan hợp chất thu được từ bước c (940 mg, 2,3 mmol) trong HBr/HOAc (3 mL) và khuấy trong 30 phút ở 70 °C. Làm nguội hỗn hợp phản ứng ở 0 °C và thêm Et_2O (30 mL) vào, lọc thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (142 mg, 23%). ESI-MS *m/z*: 270,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 379 bước e:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước d (142 mg, 0,53 mmol), TEA (1 mL) và TCDI (140 mg, 0,79 mmol) trong DMF (20 mL) trong 1 giờ ở 25 °C. Sau đó thêm 4-flobenzohydrazit (120 mg, 0,78 mmol) và EDCI (764 mg, 4 mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 2 giờ ở 60 °C. Làm nguội hỗn hợp này đến 0 °C và thêm H_2O (60 mL) vào. Thu gom chất rắn và tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất nêu tại đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (21 mg, 9%). ESI-MS *m/z*: 432,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,48 (m, 7H), 7,50 – 7,71 (m, 3H), 7,80 – 7,94 (m, 2H), 9,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H).

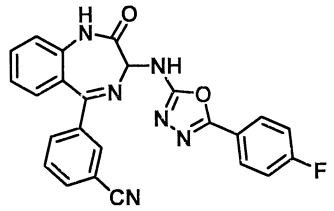
Ví dụ 380:



Hợp chất của Ví dụ 380 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 379 trong đó 3-flobenzonitril được sử dụng thay thế cho 2-flobenzonitril. ESI-MS *m/z*: 432,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300

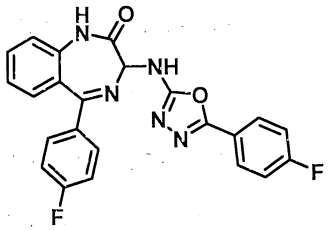
MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,48 (m, 8H), 7,49 – 7,58 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,96 (m, 2H), 9,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ví dụ 381:



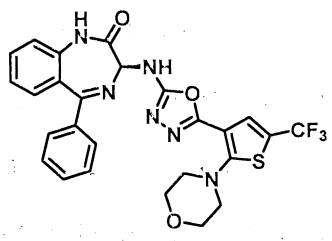
Hợp chất của Ví dụ 381 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 379 trong đó isophthalonitril được sử dụng thay thế cho 2-flobenzonitril. ESI-MS m/z: 439,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,48 (m, 8H), 7,49 – 7,58 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,96 (m, 2H), 9,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ví dụ 382:

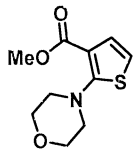


Hợp chất của Ví dụ 382 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 379 trong đó 4-flobenzonitril được sử dụng thay thế cho 2-flobenzonitril. ESI-MS m/z: 432,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,50 (m, 7H), 7,51 – 7,64 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,82 – 7,95 (m, 2H), 9,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 383:

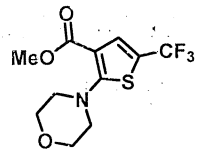


Ví dụ 383 bước a:



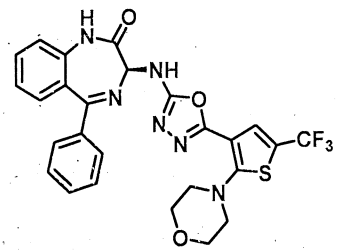
Hòa tan dung dịch chứa metyl 2-aminothiophen-3-carboxylat (6,0 g, 38,4 mmol) trong DMA (40 mL), sau đó thêm 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (26,5 g, 115 mmol) và Cs_2CO_3 (37,5 g, 115,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng H_2O, và chiết bằng EA (x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô, sau đó tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất lỏng màu nâu (8,0 g). ESI MS *m/z* = 227,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 383 bước b:



Thêm dung dịch chứa iodosobenzen diaxetat (4,83 g, 15 mmol) vào hợp chất thu được từ bước a (1,14 g, 5 mmol), khuấy $TMSCF_3$ (2,13 g, 15 mmol) và KF (870 mg) trong DMSO (40 mL) trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung H_2O (50 mL) và chiết bằng DCM(3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc thu được metyl 2-morpholino-5-(triflometyl)thiophen-3-carboxylat thô ở dạng dầu màu nâu. (5 g). ESI MS *m/z* = 296,2 $[M+H]^+$.

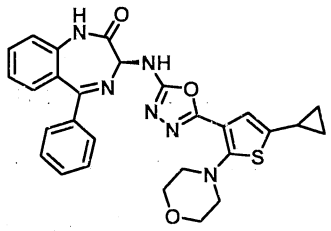
Ví dụ 383 bước c:



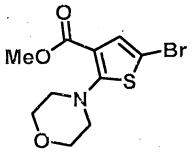
Hợp chất của Ví dụ 404 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 2-

morpholino-5-(triflometyl)thiophen-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 555,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,11 – 3,21 (m, 4H), 3,67 – 3,77 (m, 4H), 5,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,58 (m, 5H), 7,59 – 7,72 (m, 2H), 9,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 384:

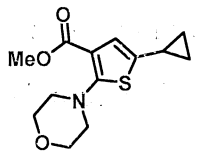


Ví dụ 384 bước a:



Khuấy dung dịch chứa metyl 2-morpholinothiophen-3-carboxylat, từ 383 bước a, (5,0 g, 22 mmol), HBr (2 mL) và DMSO (2 mL) trong EA (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng dung dịch tạo thành bằng nước và chiết bằng EA(x3). Cô pha hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu (1,6 g, 24%). ESI MS *m/z* = 306,2 $[M+H]^+$.

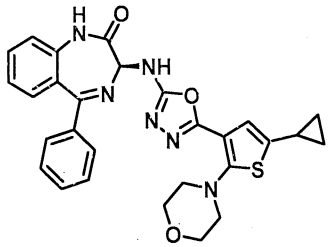
Ví dụ 384 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (488 mg, 1,6 mmol), axit xyclopropylboronic (276 mg, 3,2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (72 mg, 0,32 mmol), $Pcy_3.HBF_4$ (118 mg, 0,32 mmol) và K_3PO_4 (680 mg, 3,2 mmol) trong H_2O (2 mL) và toluen (10 mL) trong một giờ ở 100 °C. Cô hỗn hợp này, và pha loãng bằng EA. Lọc bỏ chất rắn. Rửa dịch lọc

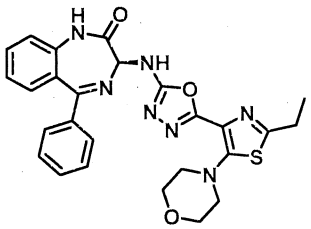
bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được metyl 5-xyclopropyl-2-morpholinothiophen-3-carboxylat ở dạng dầu màu nâu 660 mg. ESI MS *m/z* = 268,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 384 bước c:

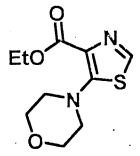


Hợp chất của Ví dụ 384 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-xyclopropyl-2-morpholinothiophen-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 527,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,60 – 0,75 (m, 2H), 0,84 – 1,02 (m, 2H), 2,01 – 2,16 (ddt, *J* = 13,3, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 2,93 – 3,02 (m, 4H), 3,65 – 3,74 (m, 4H), 5,08 – 5,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,86 – 6,93 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,60 (m, 5H), 7,62 – 7,74 (ddd, *J* = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,92 – 9,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,95 – 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 385:



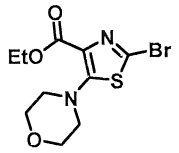
Ví dụ 385 bước a:



Hòa tan dung dịch chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat (10,0 g, 42,6 mmol) và morpholin (4,076 g, 46,86 mmol) trong MeCN (100 mL), và sau đó thêm

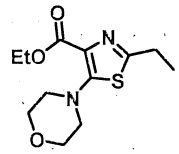
DBU (9,712 g, 63,9 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này, và tinh chế bằng cột silica gel bằng PE:EA=1:1 thu được hợp chất đích ở dạng chất rắn màu xanh lá cây vàng (6,17 g, 60%). ESI MS *m/z* = 243,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 385 bước b:



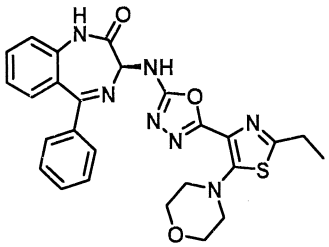
Hòa tan dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (6,17 g, 25,51 mmol) và NBS (4,9 g, 27,55 mmol) trong MeCN (100 mL), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này, và tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng PE:EA=3:1 thu được etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (7,53 g, 92%). ESI MS *m/z* = 320,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 385 bước c:



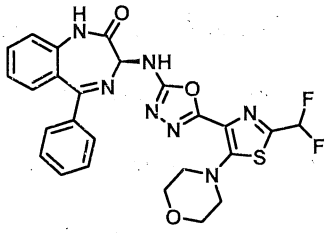
Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,010 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat (300 mg, 0,97 mmol) và $ZnEt_2$ (229 mg, 1,87 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí nitơ. Đun hồi lưu hỗn hợp này qua đêm và sau đó cô. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá bão hòa, chiết bằng EA (3 * 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh ($MeCN/H_2O$) thu được etyl 2-etyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (320 mg). ESI MS *m/z* = 271,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 385 bước d:

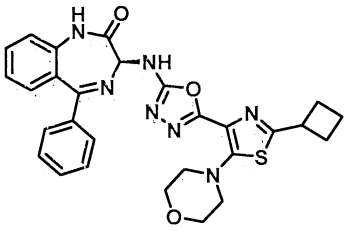


Hợp chất của Ví dụ 385 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-etyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 548,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1,30 (3 H, t), 2,95 (2 H, t), 3,07 (4 H, m), 3,72 (4 H, dd), 5,15 (1 H, d), 7,34 (3 H, m), 7,52 (5 H, m), 7,68 (1 H, m), 9,07 (1 H, d), 10,96 (1 H, s).

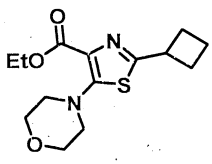
Ví dụ 386:



Ví dụ 387:



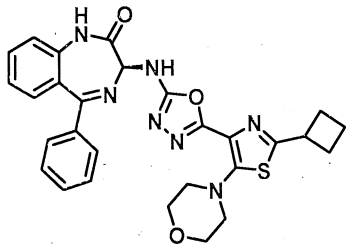
Ví dụ 387 bước a:



Nhỏ từng giọt xyclobutylkẽm(II) bromua (7,6 mL, 3,8 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (1 g, 3,1

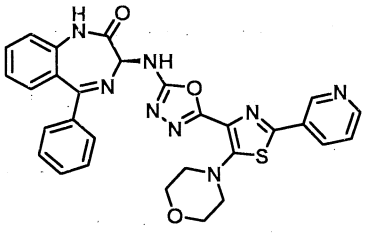
mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (361 mg, 0,031 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào dung dịch này, cô, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại, làm khô, cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (PE-EA) thu được etyl 2-xyclobutyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (740 mg, 81%). ESI MS *m/z* = 297,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 387 bước b:



Hợp chất của Ví dụ 387 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-xyclobutyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 542,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,89 (m, 1H), 1,97 – 2,07 (m, 1H), 2,20 – 2,31 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,66 – 3,75 (m, 4H), 3,75 – 3,83 (m, 1H), 5,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 9,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,88 – 11,03 (m, 1H).

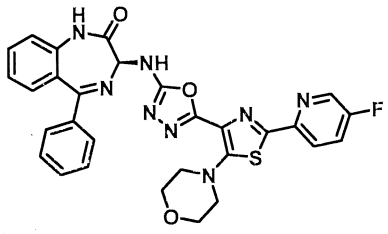
Ví dụ 388:



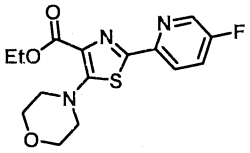
Hợp chất của Ví dụ 388 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 338 trong đó axit 3-pyridylboronic được sử dụng thay thế cho axit xyclopropylboronic. ESI MS *m/z* = 565,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19-3,21 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 4H), 5,15-

5,17 (d, *J*=8,0, 1H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,45-7,57 (m, 6H), 7,66-7,69 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H),8,65-8,67 (m,1H),9,06-9,77 (m, 1H), 9,18-9,20 (m,1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 389:

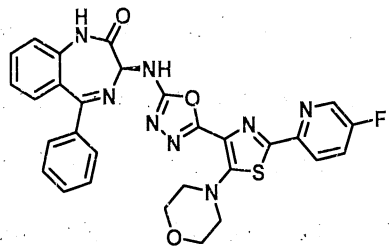


Ví dụ 389 bước a:



Khuấy dung dịch chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (1,0 g, 3,10 mmol), (5-flopyridin-2-yl) kẽm (II) bromua (1488 mg, 6,20 mmol), Pd $(Pph_3)_4$ (340 mg, 0,31 mmol) trong THF (25 mL) ở 65 °C trong 5 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA (x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được etyl 2-(5-flopyridin-2-yl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (110 mg, 11%).

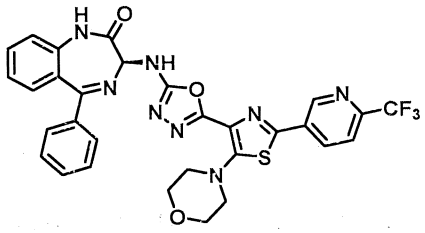
Ví dụ 389 bước b:



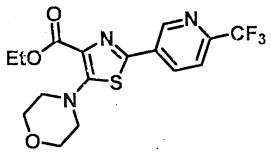
Hợp chất của Ví dụ 389 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-(5-flopyridin-2-yl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 583,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32-3,34 (m, 4H), 3,74-3,75 (m, 4H), 5,16-5,18 (d, *J*=8,0, 1H), 7,27-7,29

(m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 5H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,93-7,94 (m,1H), 8,07-8,11 (m,1H), 8,65-8,66(m,1H), 9,17-9,18(d, *J*=8,0, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 390:

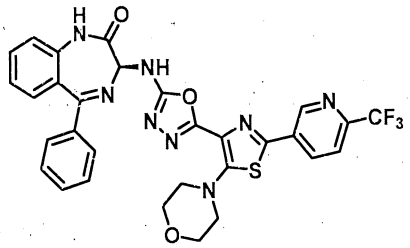


Ví dụ 390 bước a:



Khuấy dung dịch chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (700 mg, 2,18 mmol), axit 6-(triflometyl)pyridin-3-ylboronic (460 mg, 2,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (320 mg, 0,43 mmol) và Cs_2CO_3 (1,42 g, 4,37 mmol) trong 2 giờ ở 90 °C trong DMF (30 mL). Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký silica gel (PE:EA=5:1) thu được etyl 5-morpholino-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)thiazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (460 mg, 54%). ESI MS *m/z* = 388,2 $[M+H]^+$.

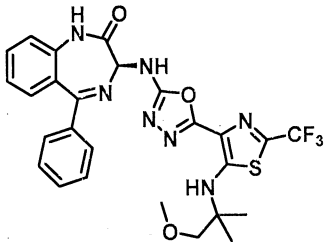
Ví dụ 390 bước b:



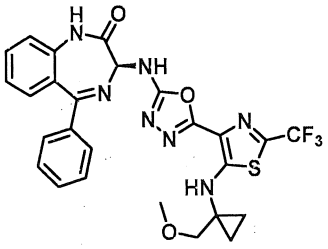
Hợp chất của Ví dụ 390 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-morpholino-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)thiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 633,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,26 (d, J = 4,6 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 5,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H),

7,34 (m, J = 18,2, 7,8 Hz, 3H), 7,43 – 7,58 (m, 5H), 7,63 – 7,75 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,45 – 8,53 (m, 1H), 9,19 – 9,27 (m, 2H), 10,99 (s, 1H).

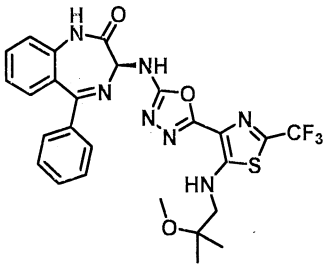
Ví dụ 391:



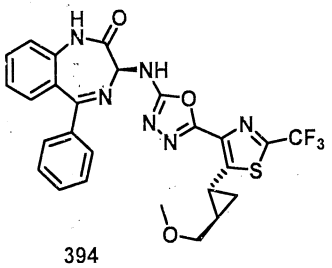
Ví dụ 392:



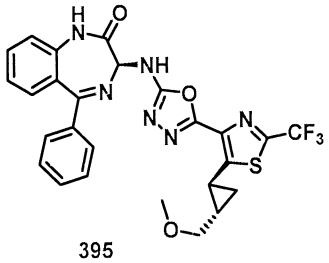
Ví dụ 393:



Các Ví dụ 394 và 395:



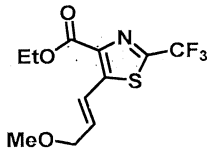
394



395

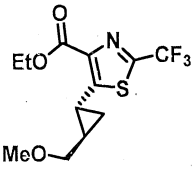
Hỗn hợp hóa học lập thể trans tương đối của các đồng phân 394 và 395

Các Ví dụ 394 và 395 bước a:



Thêm etyl 5-bromo-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat (516 mg, 1,70 mmol), K_2CO_3 (352 mg, 2,55 mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (392 mg, 0,34 mmol) vào lọ nhỏ. Tháo khí ra và làm đầy lại bằng khí N_2 và bịt kín. Thêm toluen (8 mL), etanol (8 mL) và nước (4 mL) vào thông qua bơm tiêm. Thêm (E)-2-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,432 mL, 2,036 mmol) vào thông qua bơm tiêm. Gia nhiệt lọ nhỏ đến 80 °C và khuấy qua đêm. Pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc(3x). Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được etyl (E)-5-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat (264 mg, hiệu suất 53%) ở dạng dầu.

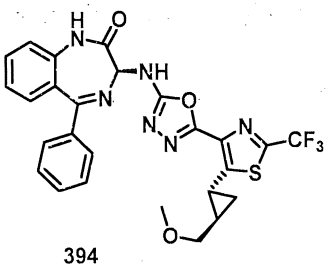
Các Ví dụ 394 và 395 bước b:



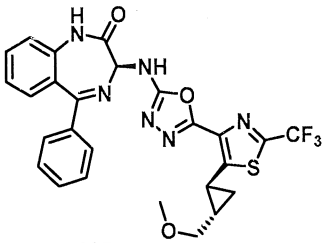
hóa học lập thể tương đối stry

Thêm etyl (E)-4-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-2-(triflometyl)thiazol-5-carboxylat (264 mg, 0,894 mmol) và DCM (12,8 mL) vào lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Làm lạnh đến -10 °C. Thêm lần lượt dietylkẽm (4,5 mL, 4,47 mmol) và diiodometan (0,721 mL, 8,94 mmol) vào. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 ngày. Thêm dietylkẽm (4,5 mL, 4,47 mmol) và diiodometan (0,72 mL, 8,94 mmol) ở 0 °C vào. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 ngày. Sau ~5 ngày, dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 10% trong nước và chiết bằng DCM (3x). Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được etyl 4-(2-(metoxymetyl)xyclopropyl)-2-(triflometyl)thiazol-5-carboxylat (51 mg, hiệu suất 18%) ở dạng dầu.

Các Ví dụ 394 và 395 bước c:



394

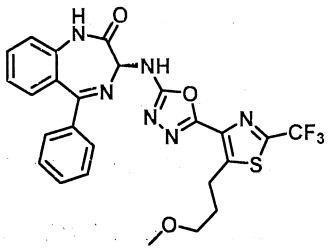


395

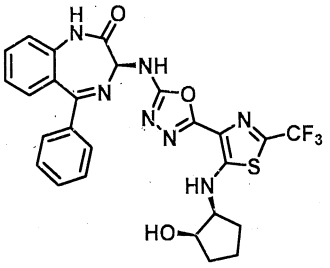
Hỗn hợp hóa học lập thể trans tương đối của các đồng phân 394 và 395

Các hợp chất của các Ví dụ 394 và 395 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó etyl 4-(2-(metoxymetyl)xyclopropyl)-2-(triflometyl)thiazol-5-carboxylat được chuyển hóa thành hydrazit tương ứng của nó, tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 152 bước b, và được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học thu được hợp chất mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân trans tương ứng với xyclopropan. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = EtOH 50% /các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 555,1 $[M+H]^+$.

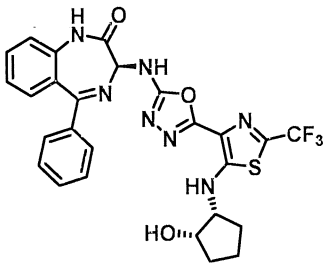
Ví dụ 396:



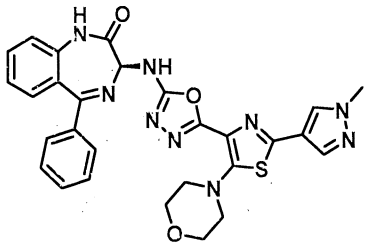
Ví dụ 397:



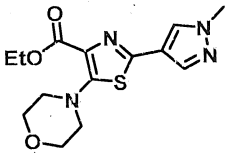
Ví dụ 398:



Ví dụ 399:

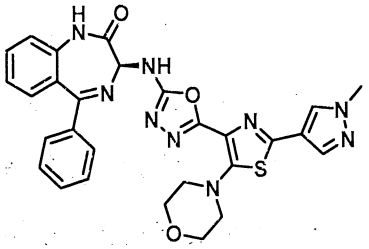


Ví dụ 399 bước a:



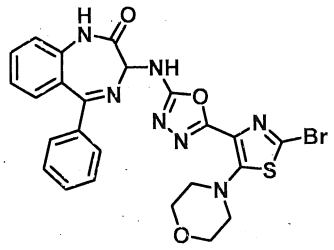
Hòa tan dung dịch chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (1,0 g, 3,13 mmol), axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-ylboronic (976 mg, 4,69 mmol), Cs_2CO_3 (863 mg, 6,25 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (511 mg, 0,63 mmol) trong DMF (20 mL), sau đó khuấy hỗn hợp này ở 90 °C qua đêm. Cô hỗn hợp này, và tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng PE:EA=1:1 thu được etyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (211 mg, 21%). ESI MS *m/z* = 323,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 399 bước b:



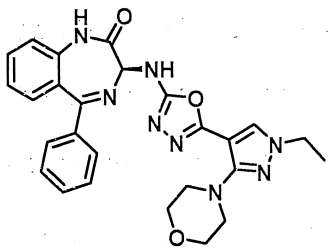
Hợp chất của Ví dụ 399 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 568,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 Mhz, DMSO-d_6) δ3,17 – 3,02 (m, 4H), 3,77 – 3,67 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 5,16 (d, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 3H), 7,59 – 7,40 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 400:

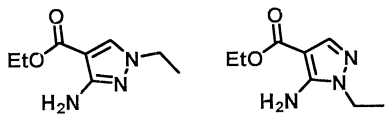


Hợp chất của Ví dụ 400 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được chuyển hóa thành hydrazit tương ứng, tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 152 bước b, và được sử dụng thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI MS *m/z* = 568,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,13 (m, 4H), 3,71 (d, 4H), 5,15 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,59 – 7,42 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 401:

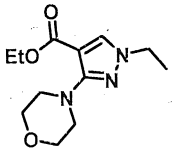


Ví dụ 401 bước a:



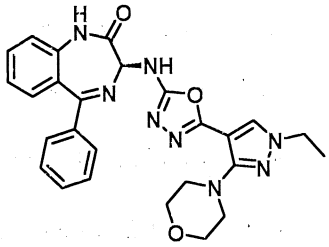
Thêm NaH (360 mg, 0,015 mol) vào dung dịch chứa etyl 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (2 g, 0,013 mol) trong MeCN (30 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 20 phút ở 0 °C. Thêm bromoetan (1,67 g, 0,015 mol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào dung dịch này, cô. Tinh chế sản phẩm thô thông qua sắc ký silica gel (DCM-MeOH) thu được hỗn hợp ở dạng dầu màu vàng (1,25 g, 53%). ESI MS *m/z* = 184,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 401 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hỗn hợp thu được từ bước 1 (1,25 g, 6,8 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan(3,1 g, 13,6 mmol), Cs_2CO_3 (4,44 g, 13,6 mmol) trong DMA (20 mL) qua đêm ở 100°C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA(x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được etyl 1-etyl-3-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (580 mg, 34%). ESI MS *m/z* = 254,3 $[M+H]^+$.

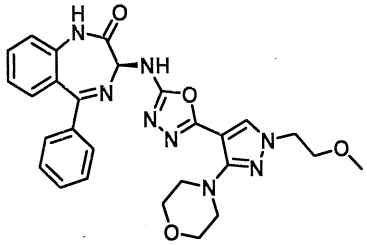
Ví dụ 401 bước c:



Hợp chất của Ví dụ 401 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 1-etyl-3-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 499,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

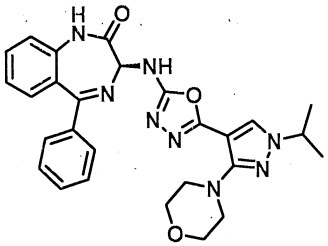
1,36 (m, 3H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 3,61 – 3,74 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 5,07 – 5,14 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,91 (m, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 402:

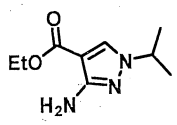


Hợp chất của Ví dụ 402 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 401 trong đó 1-bromo-2-metoxyetan được sử dụng thay thế cho bromoetan. ESI MS m/z = 529,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,17 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,67 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 5,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,58 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 403:



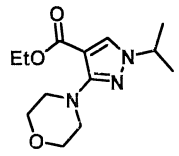
Ví dụ 403 bước a:



Đun hồi lưu dung dịch chứa axit 3-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (1 g, 6 mmol) và H_2SO_4 (2 mL) trong EtOH (5 mL) trong 5 giờ. Cô dung dịch này, điều chỉnh độ pH=8 bằng dung dịch trong nước Na_2CO_3 bão hòa, chiết bằng EA(x3). Gom các

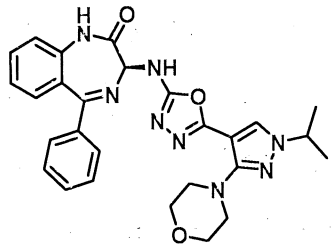
lớp hữu cơ lại, làm khô, cô thu được 1,09 g hợp chất mong muốn (thô) ở dạng dầu màu da cam, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI MS *m/z* = 198,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 403 bước b:



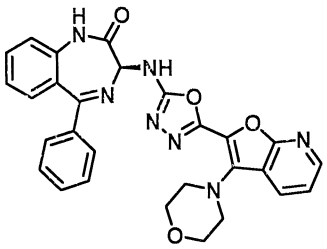
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,09 g, 5,5 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (2,5 g, 11 mmol) và Cs_2CO_3 (3,6 g, 11 mmol) trong DMA (10 mL) qua đêm ở 100 °C. Pha loãng dung dịch này bằng nước, chiết bằng EA(x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ, cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được etyl 1-isopropyl-3-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat ở dạng dầu màu da cam (1 g, 67%). ESI MS *m/z* = 268,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 403 bước c:

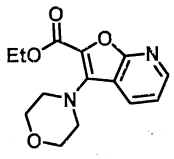


Hợp chất của Ví dụ 403 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 1-isopropyl-3-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 513,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 3,10 – 3,19 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 4,43 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,37 (m, 3H), 7,43 – 7,56 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 404:

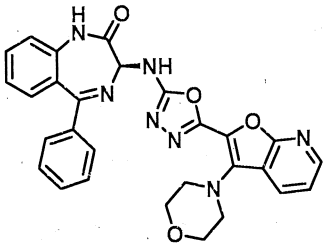


Ví dụ 404 bước a:



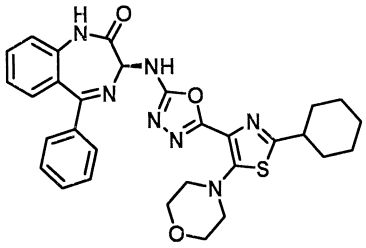
Thêm NaH (387 mg, 9,68 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-aminofuro [2, 3-b] pyridin-2-carboxylat (500 mg, 2,42 mmol) trong DMF (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó thêm 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (1,67 g, 7,28 mmol) vào. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA(x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được etyl 3-morpholinofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (310 mg, 46%). ESI MS *m/z* = 276,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 404 bước b:

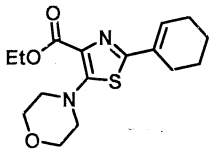


Hợp chất của Ví dụ 404 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholinofuro[2,3-b]pyridin-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 522,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,36-3,39 (m, 4H), 3,73-3,76 (m, 4H), 5,18-5,20 (d, *J*=8,0, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, 2H), 9,39-9,41 (d, *J*=8,0, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 405:

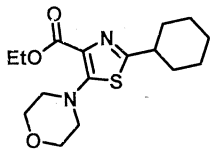


Ví dụ 405 bước a:



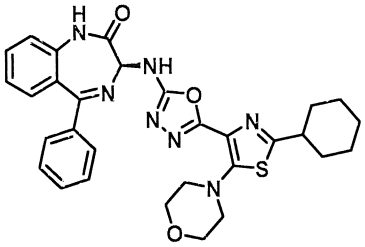
Hòa tan dung dịch chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (700 mg, 2,19 mmol), axit xyclohexenylboronic (303 mg, 2,41 mmol), K_2CO_3 (604 mg, 4,38 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg, 0,219 mmol) trong DMF (5 mL), sau đó khuấy hỗn hợp này ở 100 °C qua đêm. Cô hỗn hợp này, và tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng PE:EA=5:1 thu được dầu màu vàng (571 mg, 81%). ESI MS *m/z* = 322,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 405 bước b:



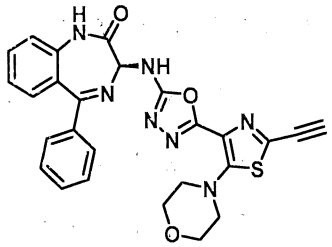
Hòa tan dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (700 mg, 2,19 mmol), axit xyclohexenylboronic (303 mg, 2,41 mmol), K_2CO_3 (604 mg, 4,38 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg, 0,22 mmol) trong DMF (5 mL), sau đó khuấy hỗn hợp này ở 100 °C qua đêm. Cô hỗn hợp này, và tinh chế bằng cột silica gel bằng PE:EA=5:1 thu được etyl 2-xyclohexyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (571 mg, 81%). ESI MS *m/z* = 324,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 405 bước c:

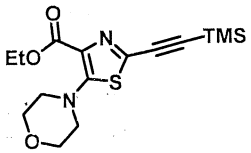


Hợp chất của Ví dụ 405 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-xyclohexyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 570,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,55 – 1,16 (m, 5H), 1,90 – 1,63 (m, 3H), 2,04 (d, 2H), 3,15 – 3,00 (m, 4H), 3,82 – 3,61 (m, 4H), 5,15 (d, 1H), 7,43 – 7,23 (m, 3H), 7,62 – 7,43 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 9,08 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 406:

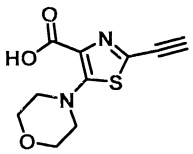


Ví dụ 406 bước a:



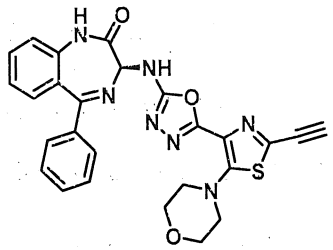
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (2,0 g, 6,25 mmol), etynyltrimetylsilan (1420 mg, 12,50 mmol), Pd (PPh_3) Cl_2 (439 mg, 0,62 mmol), PPh_3 (3,28 g, 12,50 mmol) và TEA (5 mL) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó thêm CuI (2,4 g, 12,50 mmol) vào dung dịch này và khuấy ở 65 °C trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA (x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (1,25 g, 59%). ESI MS *m/z* = 339,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 406 bước b:



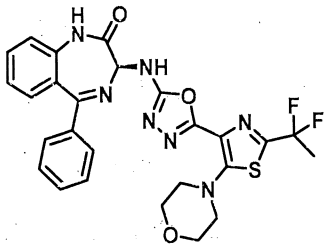
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,25 g, 3,70 mmol), LiOH (444 mg, 18,49 mmol) trong H_2O (10 mL), THF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 10. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (580 mg, 66%). ESI MS *m/z* = 238,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 406 bước c:

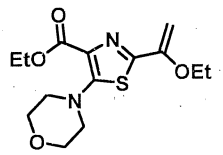


Hợp chất của Ví dụ 406 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó axit 2-etynyl-5-morpholinothiazol-4-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 6-flo-2-morpholinonicotinic. ESI MS *m/z* = 512,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,17-3,20 (m, 4H), 3,71-3,73 (m, 4H), 4,91 (s,1H), 5,14-5,16 (d, *J*=8,0, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H),7,45-7,48 (m, 2H), 7,51-7,55 (m,3H), 7,65-7,69 (m, 1H), , 9,17-9,19 (d, *J*=8,0, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 407:

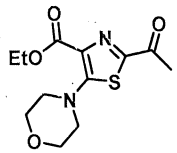


Ví dụ 407 bước a:



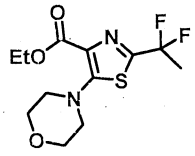
Thêm tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (905 mg, 2,5 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,001 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (400 mg, 1,25 mmol) trong toluen (10 mL). Đun hồi lưu hỗn hợp này trong 2,5 giờ ở 110 °C trong môi trường khí nitơ và sau đó cô. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng EA (3 * 100 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (300 mg, 77%). ESI MS *m/z* = 313,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 407 bước b:



Thêm dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (300 mg, 0,96 mmol) vào HCl (5 mL) trong dioxan (8 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EA (3 * 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và tinh chế thu được sản phẩm hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (150 mg, 54%). ESI MS *m/z* = 285,4 $[M+H]^+$.

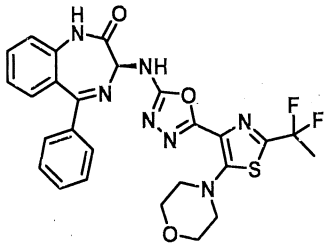
Ví dụ 407 bước c:



Thêm hợp chất thu được từ bước b (150 mg, 0,52 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa BAST (2 mL, 1,04 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Trong giai đoạn này, thêm

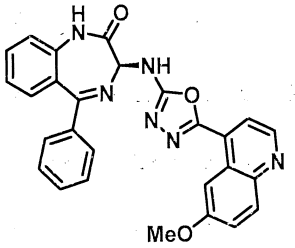
BAST (5 mL) bổ sung vào. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và chiết bằng DCM (3 * 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và tinh chế bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 1/1) thu được etyl 2-(1,1-difloetyl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (160 mg, 100%). ESI MS *m/z* = 307,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 407 bước d:

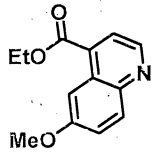


Hợp chất của Ví dụ 407 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-(1,1-difloetyl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 552,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1,24 (1 H, s), 2,12 (3 H, t), 3,20 (4 H, m), 3,74 (4 H, m), 5,15 (1 H, d), 7,32 (3 H, m), 7,50 (5 H, m), 7,67 (1 H, m), 9,20 (1 H, d), 10,98 (1 H, s)

Ví dụ 408:



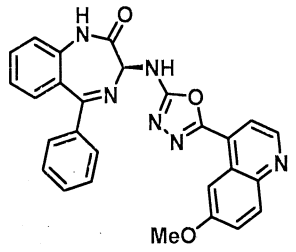
Ví dụ 408 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 6-metoxyquinolin-4-carboxylic (500 mg, 2,46 mmol) và H_2SO_4 (2 mL) trong EtOH (10 mL) ở 80 °C trong 2 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA (x3). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$, nước muối và làm

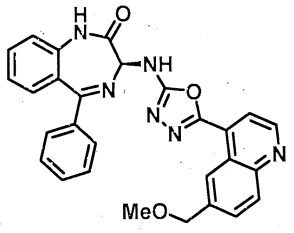
khô trên Na_2SO_4 thu được etyl 6-metoxyquinolin-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (450 mg, 79%). ESI MS *m/z* = 231,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 408 bước b:

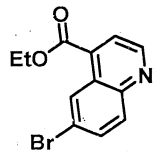


Hợp chất của Ví dụ 408 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 6-metoxyquinolin-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 477,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,45-7,49 (m,2H), 7,51-7,54 (m,4H), 7,68-7,72 (m,1H), 7,85-7,86 (m,1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 8,56-8,57 (m,1H), 8,91-8,93 (m,1H), 9,52 (m, 1H), 10,93-10,94 (s, 1H).

Ví dụ 409:



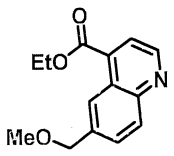
Ví dụ 409 bước a:



Khuấy dung dịch chứa axit 6-bromoquinolin-4-carboxylic (500 mg, 2,0 mmol), EtOH (10 mL) và H_2SO_4 (2 mL) trong 4 giờ ở 80 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng H_2O, và chiết bằng EA (x3) và rửa bằng nước muối (x2). Gom các lớp hữu cơ lại và cô thu được

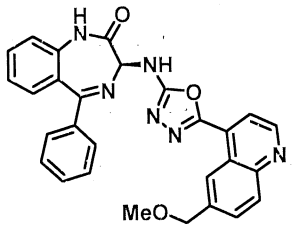
sản phẩm rắn màu nâu (420 mg, 75%) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI MS *m/z* = 280,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 409 bước b:



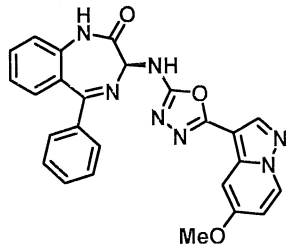
Hòa tan dung dịch chứa thu được từ bước a (767 mg, 2,75 mmol), kali triflo(metoxymetyl)borat (1,25 g, 8,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (123 mg, 0,55 mmol), RuPhos (513 mg, 1,1 mmol), và Cs_2CO_3 (2,68 g, 8,25 mmol) trong CPME (4,0 mL) được khử khí và H_2O (1,0 mL), sau đó khuấy hỗn hợp này ở 100 °C qua đêm trong môi trường khí N_2. Cô hỗn hợp này, và tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng PE:EA=5:1 thu được etyl 6-(metoxymetyl)quinolin-4-carboxylat ở dạng dầu màu da cam (206 mg, 30%). ESI MS *m/z* = 245,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 409 bước c:



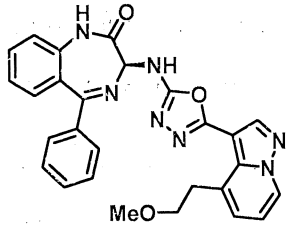
Hợp chất của Ví dụ 409 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 6-(metoxymetyl)quinolin-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 491,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,33 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,28 (d, 1H), 7,28 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,60 (m, 6H), 7,71 (m, 1H), 7,82 – 7,90 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 9,01 – 9,14 (m, 2H), 9,54 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ví dụ 410:

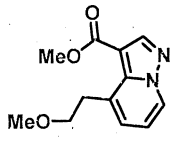


Hợp chất của Ví dụ 410 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 466,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,92 (s, 3H), 5,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,40 (m, 3H), 7,44 – 7,58 (m, 5H), 7,66-7,70 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 411:

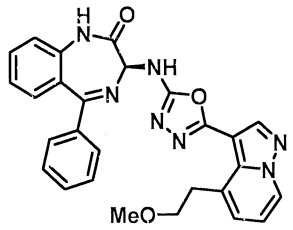


Ví dụ 411 bước a:



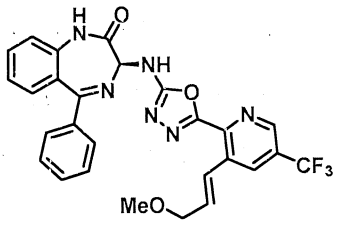
Khuấy dung dịch chứa metyl 4-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (500 mg, 1,97 mmol), kali triflo(2-metoxyetyl)borat (490 mg, 1,28 mmol), RuPhos (734 mg, 1,58 mmol), $Pd(OAc)_2$ (177 mg, 0,79 mmol) và Cs_2CO_3 (1,92 g, 5,91 mmol) trong CPME (8 mL) và nước (2 mL) trong 5 giờ ở 100 °C trong môi trường khí N_2. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA(x3), làm khô lớp hữu cơ, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (140 mg, 30%). ESI MS *m/z* = 235,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 411 bước b:

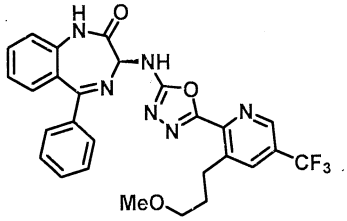


Hợp chất của Ví dụ 411 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 4-(2-metoxyetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 494,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,15 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,26 – 7,34 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,43 – 7,63 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,94 – 9,06 (m, 1H), 10,99 (s, 1H).

Các Ví dụ 412 và 413:

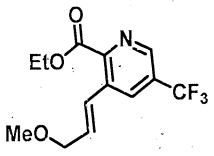


412



413

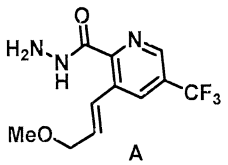
Các Ví dụ 412 và 413 bước a:



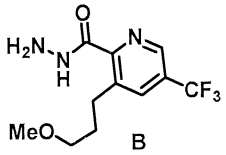
Thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (0,7 g, 2,15 mmol) vào etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat (1,64 g, 6,47 mmol), Cs_2CO_3 (2,7 g, 8,6 mmol) và axit (E)-3-metoxyprop-1-enylboronic (0,5 g, 4,3 mmol) trong DMF (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 100 °C. Pha loãng dung dịch này bằng EA, rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông

qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (0,53 g, 43%). ESI MS *m/z* = 290,0 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 412 và 413 bước b:



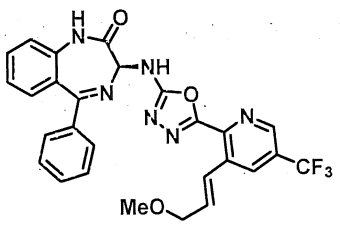
A



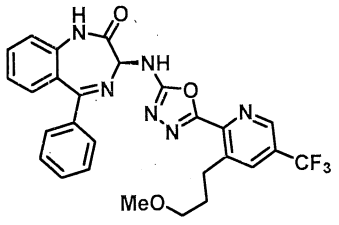
B

Đun hồi lưu dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (300 mg, 1,0 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (2 mL) trong EtOH (5 mL) trong 2 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hỗn hợp gồm A và B ở dạng chất rắn màu vàng (~20% olefin được khử ở dạng A) (200 mg, 70%). A ESI MS *m/z* = 276,3 $[M+H]^+$. B ESI MS *m/z* = 278,3 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 412 và 413 bước c:



412

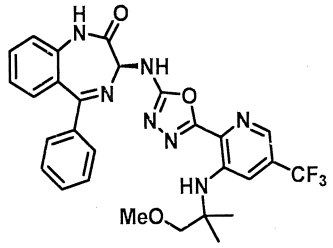


413

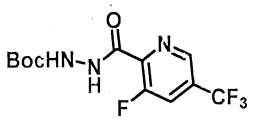
Các hợp chất của các Ví dụ 412 và 413 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ 152 trong đó (E)-3-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-5-(triflometyl)picolinohydrazit và 3-(3-metoxypropyl)-5-(triflometyl)picolinohydrazit được sử dụng thay cho 2-morpholino-4-(triflometyl)benzohydrazit. Ví dụ 418 ESI MS *m/z* = 535,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32 (s, 3H), 4,11 (m, 2H), 5,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,27 – 7,33 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,44 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,63 (m, 4H), 7,69 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,95 – 9,10 (m, 1H), 9,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H). Ví dụ 419 ESI MS *m/z* = 537,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72 – 1,96 (m, 2H), 3,11 – 3,25 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 5,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,32 (m, 1H), 7,33 –

7,41 (m, 2H), 7,43 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,60 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,88 – 9,10 (m, 1H), 9,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 414:

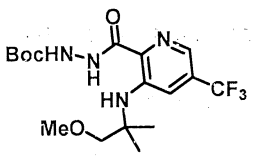


Các Ví dụ 414 bước a:



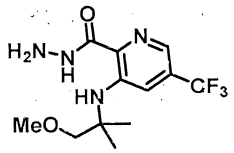
Hòa tan hợp chất axit 3-flo-5-(triflometyl)picolinic (2,0 g, 9,56 mmol) trong DMF (8 mL) và thêm $BocNHNH_2$ (2,5 g, 19,12 mmol) vào, và sau đó thêm DIPEA (2,5 g, 19,12 mmol) và HATU (3,8 g, 10,04 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (30 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng EA (50 mL×3). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (2,0 g, 65%).

Ví dụ 414 bước b:



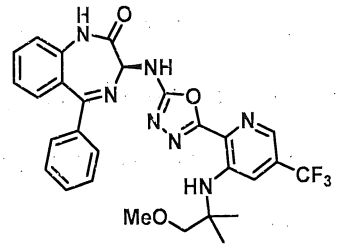
Hòa tan dung dịch chứa tert-butyl 2-(3-flo-5-(triflometyl) picolinoyl)hydrazincarboxylat, được điều chế trong bước a, (400 mg, 1,24 mmol) và 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin (191 mg, 1,8 mmol) trong DMSO (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 4 giờ. Thêm nước (10 mL) vào và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (340 mg, 68%). ESI MS m/z = 406,6 $[M+H]^+$.

Ví dụ 414 bước c:



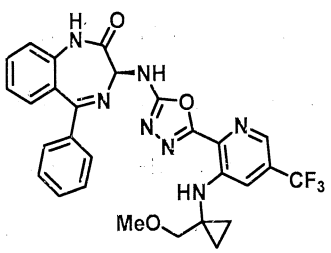
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (340 mg, 0,84 mmol) và $ZnBr_2$ (371 mg, 1,67 mmol) trong DCM (10 mL) trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này, pha loãng bằng 150 ml EA và rửa bằng nước (x3). Cô lớp hữu cơ thu được 1,65 g ở dạng dầu màu vàng. Tinh chế hỗn hợp này bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được 200 mg 3-((1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-5-(triflometyl)picolinohydrazit. ESI MS *m/z* = 306,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 414 bước d:



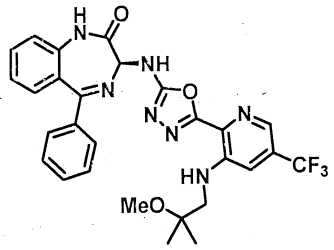
Hợp chất của Ví dụ 414 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó 3-((1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-5-(triflometyl)picolinohydrazit được sử dụng thay thế cho 2-morpholino-4-(triflometyl)benzohydrazit. ESI MS *m/z* = 566,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 – 1,47 (s, 6H), 3,30 – 3,32 (s, 3H), 3,43 – 3,53 (s, 2H), 5,18 – 5,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,42 (m, 3H), 7,45 – 7,64 (m, 5H), 7,66 – 7,77 (m, 2H), 8,00 – 8,09 (s, 1H), 8,23 – 8,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,48 – 9,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,96 – 11,11 (s, 1H).

Ví dụ 415:



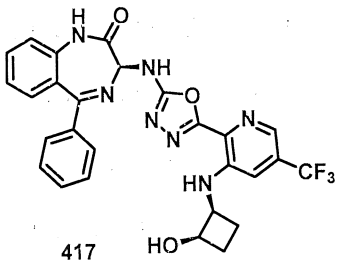
Hợp chất của Ví dụ 415 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó 1-(metoxymetyl)xyclopropan-1-amin được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 564,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ2,38 (3 H, d), 2,97 (4 H, dd), 3,69 (4 H, t), 5,12 (1 H, d), 6,90 (1 H, d), 7,41 (3 H, m), 7,67 (5 H, m), 8,96 (1 H, d), 10,96 (1 H, s).

Ví dụ 416:

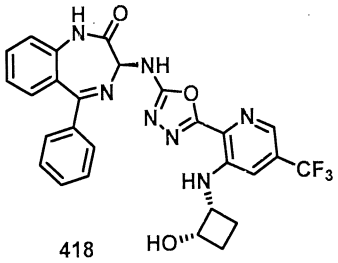


Hợp chất của Ví dụ 416 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó 2-metoxy-2-metylpropan-1-amin được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 555,4 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (s, 6H), 3,09 (s, 2H), 3,34 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 9H), 7,60 – 7,85 (m, 2H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

Các Ví dụ 417 và 418:



417

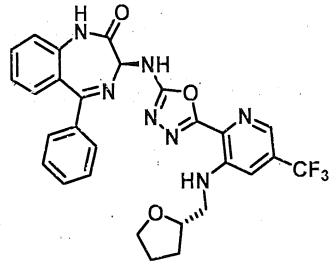


418

Các hợp chất của các Ví dụ 417 và 418 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó (cis)-2-aminoxyclobutanol hydroclorua được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo và HPLC điều chế thu được

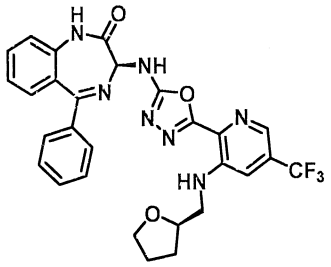
hợp chất của ví dụ 417 ở dạng chất rắn màu vàng, 14 mg) và hợp chất của ví dụ 418 ở dạng chất rắn màu vàng, 14 mg). Ví dụ 417 ESI MS *m/z* = 550,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60 – 1,82 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,16 (d, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,26 – 7,34 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,43 – 7,61 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 8,21 – 8,38 (m, 2H), 9,49 (d, 1H), 11,02 (s, 1H). Ví dụ 418 ESI MS *m/z* = 550,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,05 – 2,27 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,62 (m, 7H), 7,70 (m, 1H), 8,13 – 8,55 (m, 2H), 9,50 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 419:



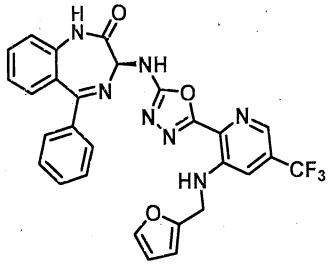
Hợp chất của Ví dụ 419 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó (S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 564,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60-1,64 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,06-4,09 (m, 1H), 5,20-5,22 (d, *J*=8,0, 1H), 7,27-7,29 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,61-7,86 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,51-9,54(d, *J*=12,0, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 420:



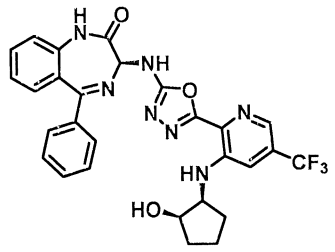
Hợp chất của Ví dụ 420 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó (R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 564,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60-1,64 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 4,06-4,09 (m, 1H), 5,20-5,22 (d, *J*=8,0, 1H), 7,27-7,29 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,61-7,86 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,51-9,53(d, *J*=8,0, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 421:



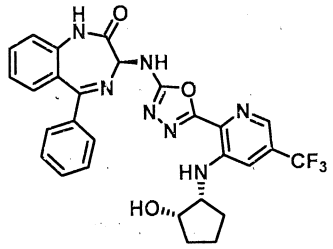
Hợp chất của Ví dụ 421 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó furan-2-ylmetanamin được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 560,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,66-4,68 (d, *J*=8,0, 1H), 5,18-5,20 (d, *J*=8,0, 1H), 6,40-6,42 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,43-7,70 (m, 3H), 7,99-7,02 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,51-9,54(d, *J*=12,0, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 422:



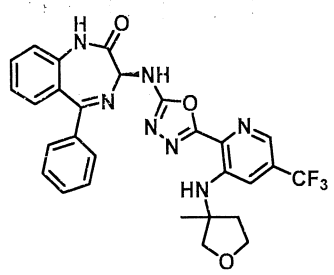
Hợp chất của Ví dụ 422 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó (1R,2S)-2-aminoxyclopentan-1-ol được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 564,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 – 1,94 (m, 5H), 1,99 – 2,16 (m, 1H), 3,84 – 4,00 (m, 1H), 4,06 – 4,18 (dt, *J* = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 4,94 – 5,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,16 – 5,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,44 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 6H), 7,63 – 7,75 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 8,03 – 8,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,18 – 8,25 (m, 1H), 9,43 – 9,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,99 – 11,05 (s, 1H).

Ví dụ 423:



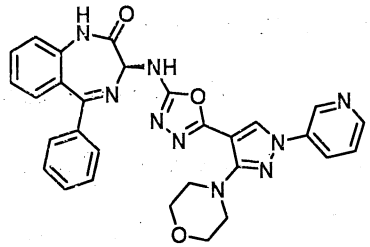
Hợp chất của Ví dụ 423 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó (1S,2R)-2-aminoxyclopentan-1-ol được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 564,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 – 1,70 (m, 3H), 1,74 – 1,80 (s, 1H), 1,80 – 1,87 (s, 1H), 2,03 – 2,13 (m, 1H), 3,86 – 3,97 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,07 – 4,16 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,94 – 5,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,16 – 5,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,61 (m, 6H), 7,63 – 7,76 (ddd, *J* = 8,6, 7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,04 – 8,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,18 – 8,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,42 – 9,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 10,98 – 11,04 (s, 1H).

Ví dụ 424:

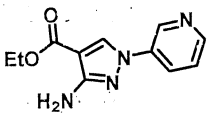


Hợp chất của Ví dụ 424 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó 3-metyltetrahydrofuran-3-amin được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 564,2 $[M+H]^+$. H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 3,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 5,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 3H), 7,43 – 7,63 (m, 6H), 7,69 (m,1H), 8,10 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 425:



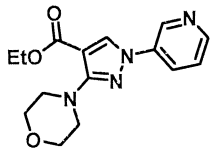
Ví dụ 425 bước a:



Nhỏ từng giọt (E)-etyl 2-xyano-3-etoxyacrylat (1,37 g, 8,1 mmol) trong THF (10 mL) vào dung dịch chứa 3-hydrazinylpyridin dihydroclorua (1,5 g, 8,2 mmol) và NaOEt-EtOH (10,5 g, 32,4 mmol) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 90 phút ở 0 °C. Thêm HCl 4 M trong 1,4-dioxan (8,1 mL, 32,4 mmol) vào và đun hồi lưu dung dịch này trong 2 giờ. Cô dung dịch này, điều chỉnh độ pH=10-13 bằng NaOH 1 M, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại, làm khô và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu da cam (360 mg, 19%).

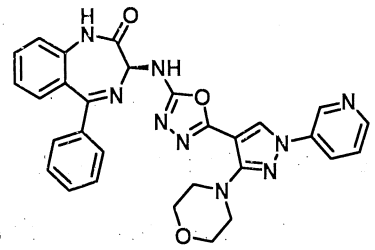
ESI MS *m/z* = 233,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 7,51 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H).

Ví dụ 425 bước b:



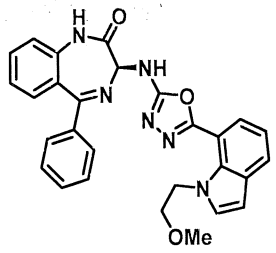
Thêm NaH (88 mg, 2,21 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (340 mg, 1,47 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 40 phút ở 0 °C. Thêm 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (674 mg, 2,93 mmol) vào và sau đó khuấy dung dịch này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào dung dịch này, chiết bằng EA (x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ, cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được etyl 3-morpholino-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (180 mg, 41%). ESI MS *m/z* = 303,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 425 bước c:

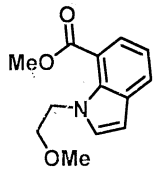


Hợp chất của Ví dụ 425 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholino-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 548,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,25 – 3,34 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 5,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,44 (m, 3H), 7,45 – 7,62 (m, 6H), 7,69 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,03 – 9,17 (m, 2H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 426:

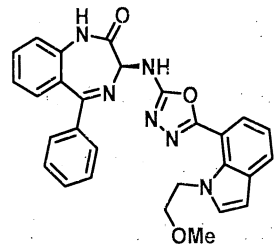


Ví dụ 426 bước a:



Thêm NaH (274 mg, 6,86 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 1H-indol-7-carboxylat (1 g, 5,71 mmol) trong DMF (30 mL). Sau khi khuấy trong 45 phút, thêm 1-bromo-2-metoxyetan (946 mg, 6,86 mmol) vào và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào, chiết bằng EA (x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ, và cô thu được metyl 1-(2-metoxyetyl)-1H-indol-7-carboxylat thô ở dạng dầu màu vàng (680 mg, 51%). ESI MS *m/z* = 233,9 $[M+H]^+$.

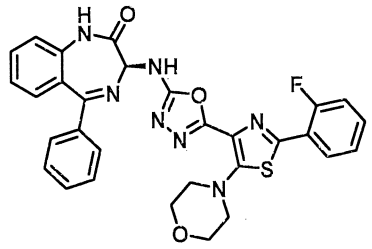
Ví dụ 426 bước b:



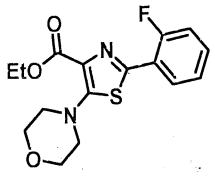
Hợp chất của Ví dụ 426 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 1-(2-metoxyetyl)-1H-indol-7-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 493,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,08 (s, 3H), 3,37 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,33 (m, 1H), 7,34 – 7,57 (m,

9H), 7,69 (m, J = 8,4, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (m, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 427:

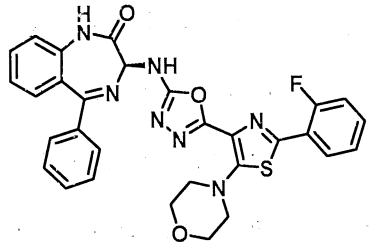


Ví dụ 427 bước a:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất từ etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (750 mg, 2,34 mmol), axit 2-flo phenylboronic (530 mg, 3,51 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (188 mg, 0,23 mmol) và Cs_2CO_3 (1395 mg, 4,68 mmol) trong DMF (10 mL) ở 80 °C trong 4 giờ. Sau đó thêm H_2O (20 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng EA (x3). Làm khô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được etyl 2-(2-flophenyl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (680 mg, 87%). ESI MS *m/z* = 358,5 $[M+H]^+$.

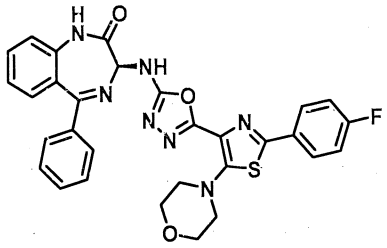
Ví dụ 427 bước b:



Hợp chất của Ví dụ 427 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-(2-flophenyl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-

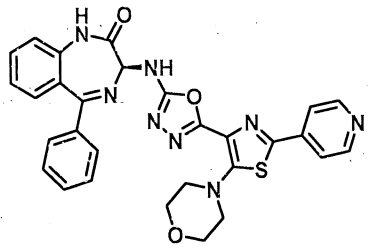
morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 582,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21-3,23 (m, 4H), 3,73-3,75 (m, 4H), 5,16-5,18 (d, *J*=8,0, 1H), 7,34-7,39 (m, 11H), 7,46-7,53 (m, 1H), 8,10-8,20 (m, 1H), 9,16-9,18 (d, *J*=8,0, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 428:



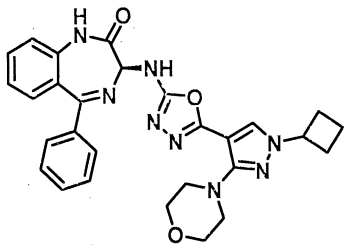
Hợp chất của Ví dụ 428 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 390 trong đó axit 4-flophenylboronic được sử dụng thay thế cho axit 6-(triflometyl)pyridin-3-ylboronic. ESI MS *m/z* = 582,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16-3,18 (m, 4H), 3,73-3,75 (m, 4H), 5,15-5,17 (d, *J*=8,0, 1H), 7,34-7,38 (m, 5H), 7,46-7,48 (m, 6H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 2H),9,15-9,17 (d, *J*=8,0, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 429:

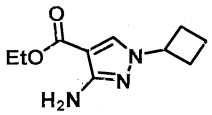


Hợp chất của Ví dụ 429 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 390 trong đó axit 4-pyridylboronic được sử dụng thay thế cho axit 6-(triflometyl)pyridin-3-ylboronic. ESI MS *m/z* = 565,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,23-3,26 (m, 4H), 3,75-3,76 (m, 4H), 5,16-5,19 (d, *J*=12,0, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,52-7,54 (m, 5H), 7,80 (m, 1H), 7,82 (m, 2H),8,70-8,72 (m, 2H), 9,20-9,30 (m, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ví dụ 430:

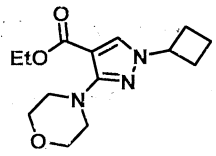


Ví dụ 430 bước a:



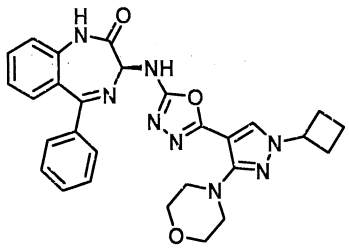
Thêm NaH (421 mg, 0,011 mol) vào dung dịch chứa etyl 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (1,25 g, 0,009 mol) trong DMF (5 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0 °C. Thêm bromoxyclobutan (2,16 g, 0,016 mol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở 50 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào dung dịch này, chiết bằng EA (x3), rửa bằng nước muối (x2), làm khô lớp hữu cơ, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu không màu (600 mg, 33%). ESI MS *m/z* = 210,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,34 – 2,50 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,95 (s, 1H).

Ví dụ 430 bước b:



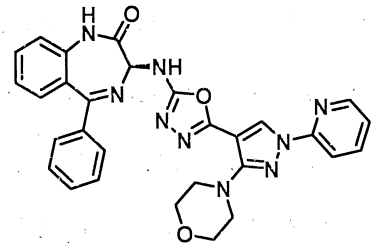
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (600 mg, 2,87 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (1,32 g, 5,74 mmol), Cs_2CO_3 (1,87 g, 5,74 mmol) trong DMA (10 mL) qua đêm ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô và cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được etyl 1-xyclobutyl-3-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (590 mg, 74%). ESI MS *m/z* = 280,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 430 bước c:



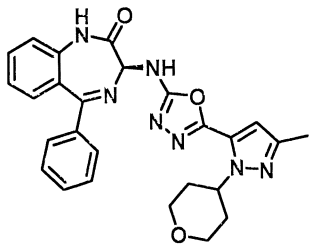
Hợp chất của Ví dụ 430 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 1-xyclobutyl-3-morpholino-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 525,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75 (m, 2H), 2,28 – 2,37 (m, 2H), 2,42 – 2,48 (m, 2H), 3,13 – 3,21 (m, 4H), 3,67 (m, 4H), 4,79 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,31 (m, 1H), 7,32 – 7,37 (m, 2H), 7,44 – 7,56 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 431:

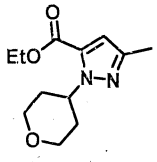


Hợp chất của Ví dụ 431 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 430 trong đó 2-hydrazinylpyridin dihydroclorua được sử dụng thay thế cho 3-hydrazinylpyridin dihydroclorua. ESI MS *m/z* = 548,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32 – 3,40 (m, 4H), 5,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,39 (m, 4H), 7,42 – 7,57 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,45 – 8,51 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 432:

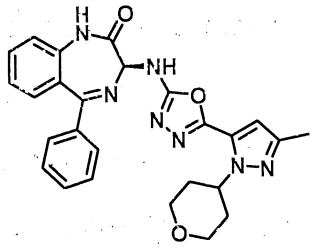


Ví dụ 432 bước a:



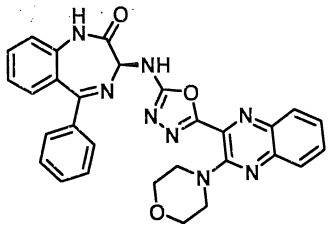
Khuấy dung dịch chứa hợp chất 4-iodo-tetrahydro-2H-pyran (3,18 g, 15 mmol) được bổ sung etyl 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (770 mg, 5 mmol) và Cs_2CO_3 trong DMF (30 mL) trong 18 giờ ở 60 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung H_2O (50 mL) và chiết bằng EA (3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo ($MeCN/H_2O$) thu được etyl 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat ở dạng dầu màu nâu. (143 mg, 12%).

Ví dụ 432 bước b:

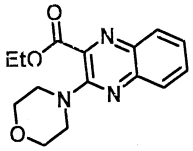


Hợp chất của Ví dụ 432 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 484,2 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, Metanol-d4) δ 1,88 – 2,02 (m, 2H), 2,14 – 2,35 (m, 5H), 3,58 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 5,19 – 5,36 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,25 – 7,62 (m, 8H), 7,68 (m, 1H).

Ví dụ 433:

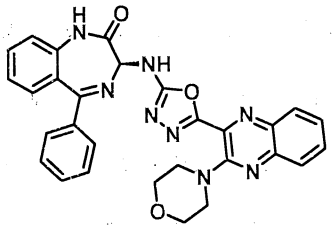


Ví dụ 433 bước a:



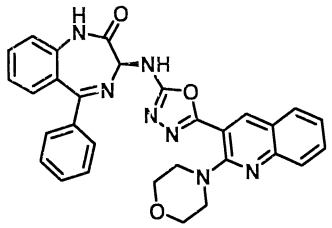
Khuấy dung dịch chứa etyl 3-cloquinoxalin-2-carboxylat (500 mg, 2,12 mmol) trong morpholin (5 mL) trong 1 giờ ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng EA (x3), rửa bằng nước muối (x2). Làm khô lớp hữu cơ và cô thu được 450 mg hợp chất mong muốn (thô) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI MS *m/z* = 287,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 433 bước b:

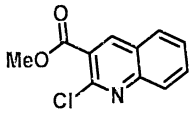


Hợp chất của Ví dụ 433 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholinoquinoxalin-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 533,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,33 – 3,49 (m, 4H), 3,76 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 5,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,43 (m, 3H), 7,44 – 7,63 (m, 5H), 7,63 – 7,77 (m, 2H), 7,77 – 7,91 (m, 2H), 7,98 – 8,06 (m, 1H), 9,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ví dụ 434:

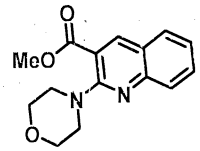


Ví dụ 434 bước a:



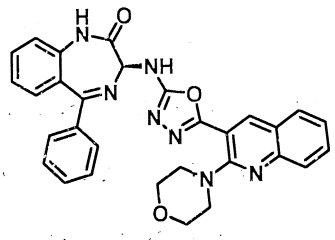
Khuấy dung dịch chứa hợp chất axit 2-cloquinolin-3-carboxylic (414 mg, 2 mmol) trong MeOH (20 mL) và H_2SO_4 (1 mL) trong 2 giờ ở 60 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung H_2O (30 mL) ở 0 °C và điều chỉnh độ pH đến 8~9, chiết bằng EA (3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (354 mg, 80%). ESI MS *m/z* = 222,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 435 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,06 g, 3 mmol) trong morpholin (20 mL) trong 1 giờ ở 100 °C. Chiết bằng EA (3x), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (326 mg, 75%). ESI MS *m/z* = 273,3 $[M+H]^+$.

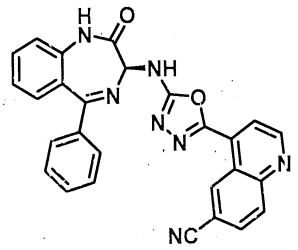
Ví dụ 434 bước c:



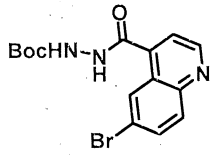
Hợp chất của Ví dụ 434 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 2-

morpholinoquinolin-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 532,3 $[M+H]^+$. H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,12 – 3,30 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 5,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,59 (m, 9H), 7,60 – 7,80 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 435:

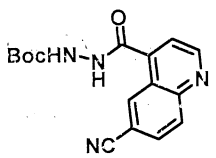


Ví dụ 435 bước a:



Khuấy axit 6-bromoquinolin-4-carboxylic (502 mg, 2,0 mmol), tert-butyl hydrazincarboxylat (528 mg, 4,0 mmol), HATU (836 mg, 2,2 mmol), DIPEA (774mg, 6,0 mmol) trong DMF (5 mL) trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào dung dịch này, chiết bằng EA (x3), rửa bằng nước muối (x2), làm khô lớp hữu cơ, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (680 mg, 93%). ESI MS *m/z* = 367,9 $[M+H]^+$.

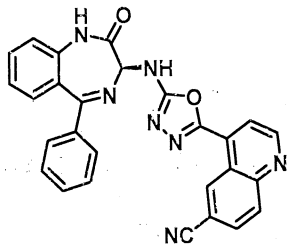
Ví dụ 435 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (680 mg, 1,86 mmol), $Zn(CN)_2$ (432 mg, 3,72 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (215 mg, 0,18 mmol) trong DMF (5 mL) trong 2 giờ ở

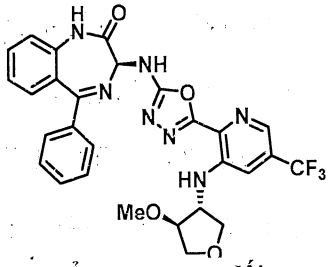
120 °C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô và cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được tert-butyl 2-(6-xyanoquinolin-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat ở dạng dầu màu vàng (435 mg, 75%). ESI MS *m/z* = 313,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 435 bước c:



Hợp chất của Ví dụ 435 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 151 trong đó tert-butyl 2-(6-xyanoquinolin-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat được sử dụng thay thế cho tert-butyl 2-(6-flo-2-morpholinonicotinoyl)hydrazin-1-carboxylat. ESI MS *m/z* = 472,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ5,26-5,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,28– 7,39(m, 3H), 7,44 – 7,56 (m, 5H), 7,67-7,72 (m, 1H),8,01-8,03 (m,1H), 8,17-8,20 (m, 1H),8,28-8,31 (m,1H), 9,24-9,26(d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,61-9,66 (m,2H),11,06 (s, 1H).

Ví dụ 436:

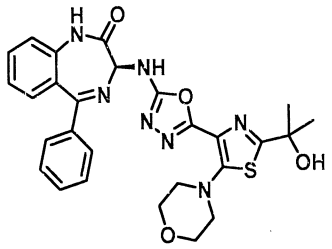


hóa học lập thể trans tương đối

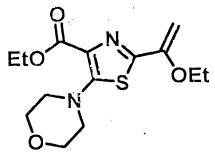
Hợp chất của Ví dụ 436 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 420 trong đó trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-amin được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 580,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,35 (3 H, s), 3,69

(2 H, m), 3,88 (2 H, m), 4,05 (1 H, dd), 4,33 (1 H, d), 5,20 (1 H, d), 7,32 (3 H, m), 7,51 (5 H, m), 7,67 (2 H, d), 7,80 (1 H, d), 8,35 (1 H, d), 9,58 (1 H, d), 11,02 (1 H, s).

Ví dụ 437:

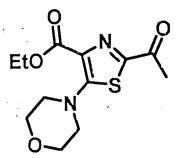


Ví dụ 437 bước a:



Thêm tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (905 mg, 2,5 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,001 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-bromo-5-morpholinothiazol-4-carboxylat, được điều chế trong Ví dụ 385, (400 mg, 1,25 mmol) trong toluen (10 mL). Đun hồi lưu hỗn hợp này trong 2,5 giờ ở 110 °C trong môi trường khí nitơ và sau đó cô. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng EA (3 x 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE/EA = 3/1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (300 mg, 77%). ESI MS *m/z* = 313,2 $[M+H]^+$.

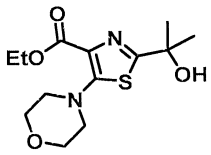
Ví dụ 437 bước b:



Thêm dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (300 mg, 0,96 mmol) vào HCl (5 mL) trong dioxan (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EA (3 x 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và tinh chế thu được sản

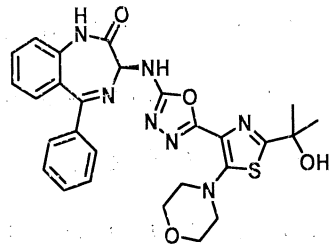
phẩm hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (150 mg, 55%). ESI MS *m/z* = 285,4 $[M+H]^+$.

Ví dụ 437 bước c:



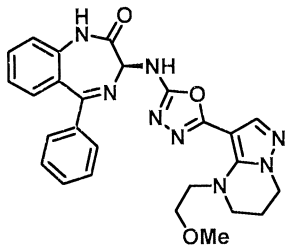
Thêm MeMgCl (0,27 ml, 0,77 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất thu được từ bước b (200 mg, 0,7 mmol) trong THF (6 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ trong môi trường khí nitơ và sau đó cô. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và chiết bằng EA (3 x 60 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (ACN/H_2O = 1/5) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng nhợt (175 mg, 83%). ESI MS *m/z* = 301,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 437 bước d:

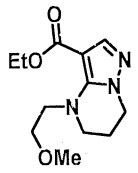


Hợp chất của Ví dụ 437 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 456,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1,48 (4 H, s), 3,02 (3 H, d), 3,67 (3 H, d), 5,12 (1 H, s), 7,32 (2 H, d), 7,49 (5 H, d), 8,35 (1 H, d).

Ví dụ 438:

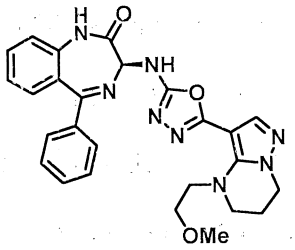


Ví dụ 438 bước a:



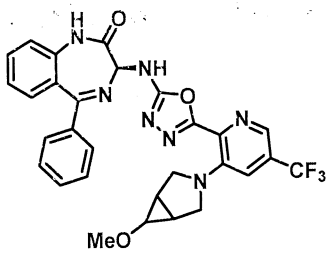
Thêm NaH (61,5 mg, 1,54 mol) vào dung dịch chứa etyl 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat (250 mg, 1,28 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 0 °C. Thêm 1-Bromo-2-metoxyetan (353 mg, 2,56 mmol) và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào dung dịch này, chiết bằng EA (x3), rửa bằng nước muối (x2), làm khô lớp hữu cơ, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (260 mg, 80%). ESI MS *m/z* = 254,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 438 bước b:

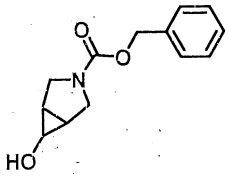


Hợp chất của Ví dụ 438 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 4-(2-metoxyetyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 499,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,03 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 5,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,32 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,43 – 7,58 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ví dụ 439:

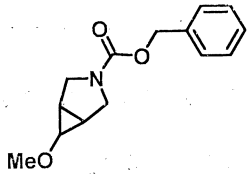


Ví dụ 439 bước a:



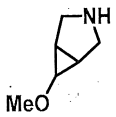
Hòa tan 3-Azabixyclo[3.1.0]hexan-6-ol (220 mg, 1,62 mmol) trong THF (5 mL) và thêm K_2CO_3 (289,8 mg, 2,1 mmol) vào. Sau đó thêm CbzCl (360 mg, 2,1 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng EA. Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (PE: EA = 10:1) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (250 mg, 66%). ESI MS *m/z* = 234,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 439 bước b:



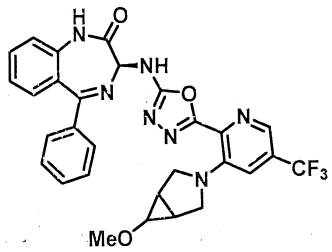
Hòa tan hợp chất thu được từ bước a (250 mg, 1,07 mmol) trong DCM (8 mL) và làm nguội bằng bể nước đá. Thêm bọt xốp proton (689 mg, 3,21 mmol) và sau đó thêm trimetyloxonium tetrafloborat (238 mg, 1,6 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp này bằng EA. Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (PE: EA = 2:1) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (121 mg, 46%) và vật liệu ban đầu (50 mg, 0,21 mmol). ESI MS *m/z* = 248,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 439 bước c:



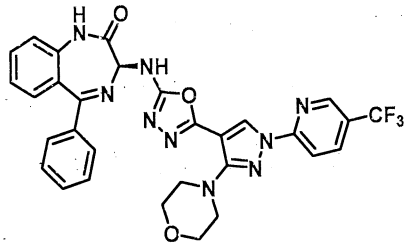
Hòa tan hợp chất thu được từ bước b (121 mg, 0,49 mmol) trong MeOH (10 mL) và thêm Pd/C (20 mg) vào. Hỗn hợp này được trao đổi khí H_2 ba lần và sau đó khuấy qua đêm. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc thu được 6-metoxy-3-azabixyclo[3.1.0]hexan ở dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 55%). Không có dấu hiệu của sản phẩm trên LCMS.

Ví dụ 439 bước d:

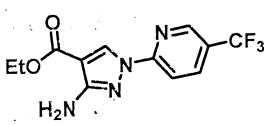


Ví dụ của Ví dụ 439 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 414 trong đó 6-metoxy-3-azabixyclo[3.1.0]hexan được sử dụng thay thế cho 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin. ESI MS *m/z* = 576,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 2H), 5,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,40 (m, 3H), 7,40-7,61 (m, 6H), 7,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ví dụ 440:

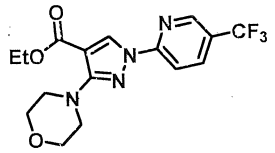


Ví dụ 440 bước a:



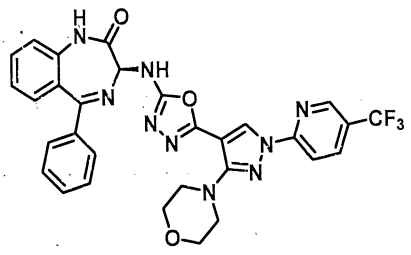
Khuấy dung dịch chứa etyl 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (1,55 g, 0,01 mol), 2-bromo-5-(triflometyl)pyridin (2,25 g, 0,01 mol), Cs_2CO_3 (6,52 g, 0,02 mol) trong DMF (20 mL) trong 1 giờ ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,95 g, 65%). ESI MS m/z = 301,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (m, 3H), 4,14 – 4,40 (m, 2H), 5,96 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,86 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Ví dụ 440 bước b:



Thêm NaH (360 mg, 0,015 mol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,95 g, 6,5 mmol) và 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (1,645 g, 7,2 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào hỗn hợp này, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô và cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (350 mg, 15%). ESI MS m/z = 371,2 $[M+H]^+$.

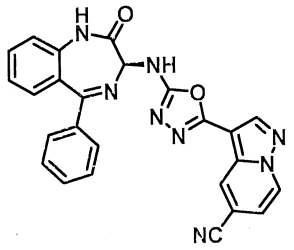
Ví dụ 440 bước c:



Hợp chất của Ví dụ 440 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholino-1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-

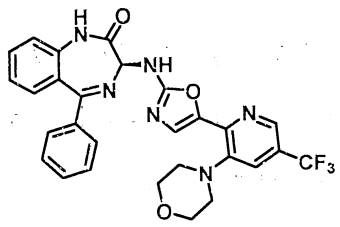
morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 616,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,39 (m, 4H), 3,67 – 3,85 (m, 4H), 5,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 3H), 7,45 – 7,62 (m, 5H), 7,65 – 7,73 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,88 – 8,96 (m, 1H), 9,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ví dụ 441:

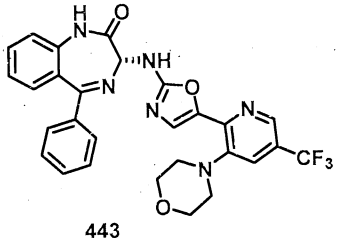


Hợp chất của Ví dụ 441 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 435 trong đó axit 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho axit 6-bromoquinolin-4-carboxylic. ESI MS *m/z* = 461,3$[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ5,18-5,20 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,27– 7,39(m, 1H), 7,43 – 7,46 (m, 2H), 7,49-7,54 (m,6H),7,66-7,71 (m,1H), 8,64-8,70 (m, 2H),9,01-9,11(m,2H), 10,70 (s, 1H). axit 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic.

Các Ví dụ 442 và 443:

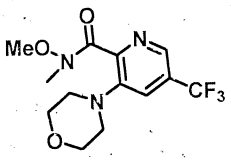


442



443

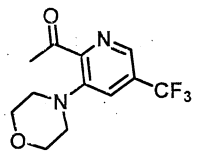
Các Ví dụ 442 và 443 bước a:



Thêm dung dịch 2M chứa trimetylnhôm trong các hexan (23 mL, 44,40 mmol) vào hỗn hợp gồm N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (4,3 g, 44,40 mmol) trong DCM

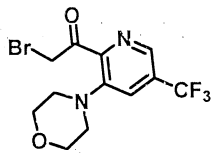
(30 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 40 phút. Thêm dung dịch chứa axit 3-morpholino-5-(triflometyl)picolinic (9 g, 29,60 mmol) trong DCM (20 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng một cách cẩn thận bằng cách bổ sung HCl 1N và pha loãng bằng DCM. Sau 30 phút tách các lớp khuấy và rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (9 g, 95%). ESI MS *m/z* = 320,3$[M+H]^+$.

Các Ví dụ 442 và 443 bước b:



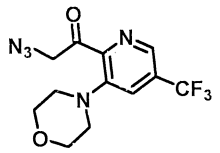
Nhỏ từng giọt dung dịch chứa (3 M) MeMgCl (10,3 mL, 31 mmol) trong hexan vào hợp chất thu được từ bước a (9 g, 28,20 mmol) trong THF ở 0 °C trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở 0 °C. Pha loãng hỗn hợp này bằng EA và đập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (7,2 g, 93%). ESI MS *m/z* = 275,2 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 442 và 443 bước c:



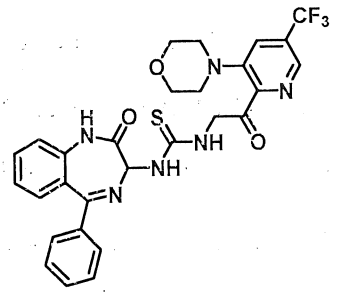
Thêm HBr-AcOH vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (7,20 g, 26,3 mmol) trong AcOH (20 mL), sau đó thêm pyridini tribromua (9,20 g, 28,9 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và lọc. Rửa chất rắn bằng AcOH và cho phân bố giữa EA/$NaHCO_3$ bão hòa, rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (6,1 g, 66%). ESI MS *m/z* = 355,1 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 442 và 443 bước d:



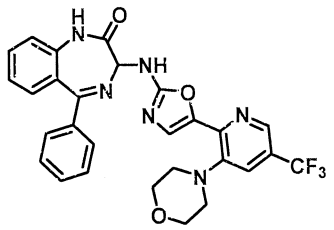
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 3 (3 g, 8,52 mmol), NaN_3 (0,61 g, 9,38 mmol) trong axeton/H_2O=2/1 (15 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EA, rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô đến 10 ml trong EA. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. ESI MS *m/z* = 316,1 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 442 và 443 bước e:



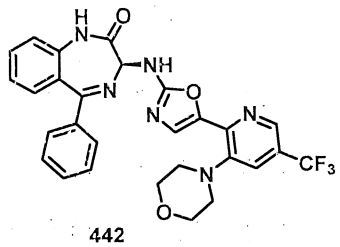
Thêm TCDI (1,97 g, 11,08 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (2,14 g, 8,52 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp trong 20 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM, rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 khan và cô thu được chất trung gian isothioxyanat. Thêm dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước d trong EA vào isothioxyanat và PPh3 (2,70 g, 10,20 mmol) trong dioxan trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 40 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ các dung môi và tinh chế bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. (230 mg, 4%). ESI MS *m/z* = 583,4 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 442 và 443 bước f:

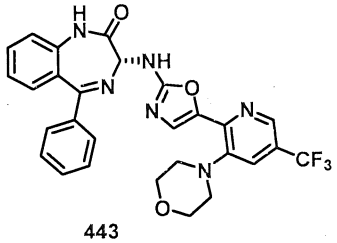


Thêm EDCI (260 mg, 1,37 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước e (230 mg, 0,34 mmol) trong DMF. Khuấy hỗn hợp trong 5 giờ ở 90 °C. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (70 mg, 38%). ESI MS *m/z* = 549,4 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 442 và 443 bước g:



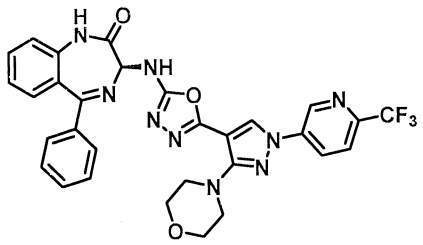
442



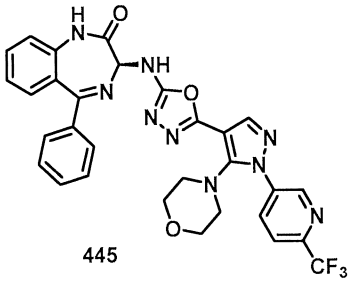
443

Tinh chế hợp chất thu được từ bước f (70 mg, 0,13 mmol) bằng HPLC điều chế phân tách các đồng phân quang học thu được hợp chất của ví dụ 442 nêu tại đề mục này (21 mg, 29%) ở dạng chất rắn màu vàng và hợp chất của ví dụ 443 (22 mg, 31%) ở dạng chất rắn màu vàng. Ví dụ 442 ESI MS *m/z* = 549,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 5,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,31 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,42 – 7,60 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 8,58 – 8,71 (m, 1H), 9,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H). Ví dụ 443 ESI MS *m/z* = 549,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,94 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 5,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,32 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,41 – 7,58 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,63 (m, 1H), 9,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H).

Các Ví dụ 444 và 445:

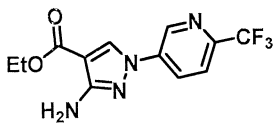


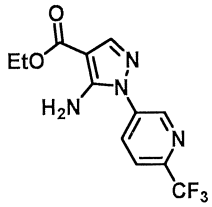
444



445

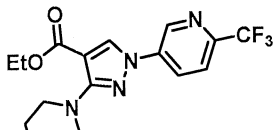
Các Ví dụ 444 và 445 bước a:

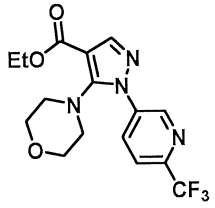




Khuấy dung dịch chứa etyl 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (1,55 g, 0,01 mol), 5-flo-2-(triflometyl)pyridin (1,65 g, 0,01 mol), Cs_2CO_3(4,89 g, 0,015 mol) trong DMF (8 mL) trong 1 giờ ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hỗn hợp gồm các hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,04 g, 35%). ESI MS *m/z* = 301,1$[M+H]^+$.

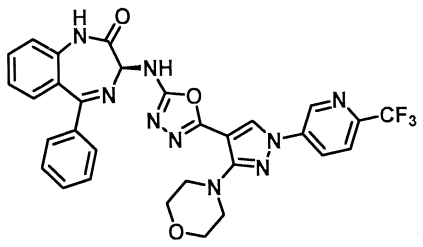
Các Ví dụ 444 và 445 bước b:



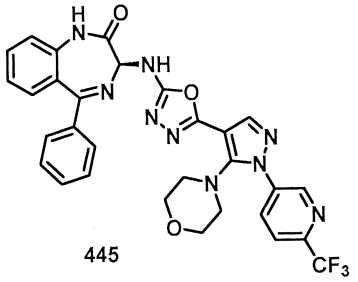


Thêm NaH (168 mg, 4,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,04 g, 3,5 mmol) và 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (966 mg, 4,2 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào hỗn hợp này, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hỗn hợp gồm các hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (280 mg, 22%). ESI MS *m/z* = 371,2 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 444 và 445 bước c:



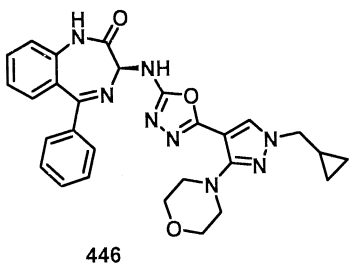
444



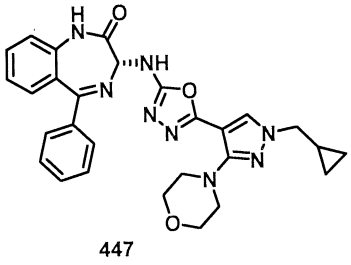
445

Các hợp chất của các Ví dụ 444 và 445 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ 152 trong đó etyl 3-morpholino-1-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat và etyl 5-morpholino-1-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat được sử dụng thay cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. Tách các chất đồng phân bằng HPLC điều chế (MeCN/H2O/FA 0,1%). Ví dụ 444 ESI MS *m/z* = 616,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 5,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,42 (m, 3H), 7,51 (m, *J* 5H), 7,65 – 7,74 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H), 9,09 – 9,16 (m, 2H), 9,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H). Ví dụ 445 ESI MS *m/z* = 616,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,14 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 5,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,41 (m, 3H), 7,44 – 7,61 (m, 5H), 7,64 – 7,73 (m, 1H), 8,11 – 8,20 (m, 2H), 8,50 (m, 1H), 9,12 – 9,21 (m, 2H), 11,01 (s, 1H).

Các Ví dụ 446 và 447:

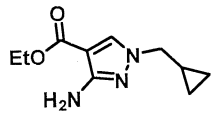


446



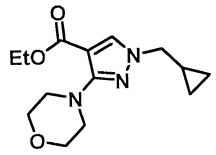
447

Các Ví dụ 446 và 447 bước a:



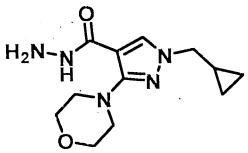
Thêm NaH (1,6 g, 0,04 mol) vào dung dịch chứa etyl 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (3,10 g, 0,02 mol) trong DMF (25 mL) ở 0 °C. Sau đó thêm (bromometyl)xyclopropan (2,68 g, 0,02 mol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước vào dung dịch này, chiết bằng EA (x3), rửa bằng nước muối (x2), làm khô lớp hữu cơ, cô. Tinh chế sản phẩm thô này thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (1,81 g, 43%). ESI MS *m/z* = 209,9 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 446 và 447 bước b:



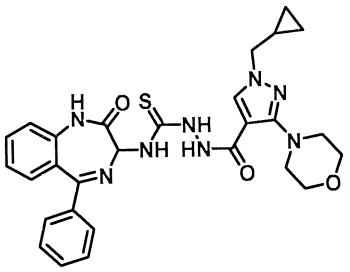
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (1,81 g, 8,66 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (6,0 g, 25,98 mmol) và Cs_2CO_3 (5,64 g, 17,32 mmol) trong DMA (20 mL) trong 4 giờ ở 100 °C. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng EA (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (x2), làm khô, và cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (PE-EA) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,08 g, 45%). ESI MS *m/z* = 280,0 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 446 và 447 bước c:



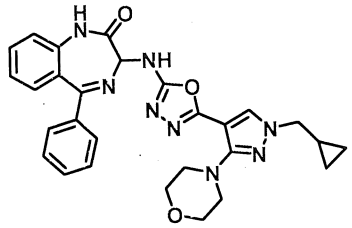
Đun hồi lưu dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (1,08 g, 3,87 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (10 mL) trong EtOH (20 mL) trong 3 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (810 mg, 79%). ESI MS *m/z* = 260,0 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 446 và 447 bước d:



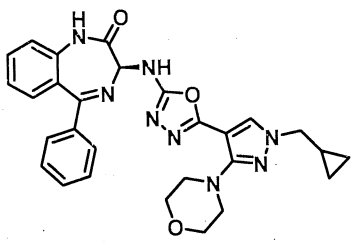
Khuấy dung dịch chứa (*Z*)-3-amino-5-phenyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (753 mg, 3,0 mmol), và di (1H-imidazol-1-yl)metanthion (1,6 g, 9,0 mmol) trong DMF (10 mL) trong 1 giờ ở 0 °C và thêm hợp chất thu được từ bước c (810 mg, 3,05 mmol) vào dung dịch này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (MeCN/H2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (950 mg, 57%). ESI MS *m/z* = 559,3 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 446 và 447 bước e:

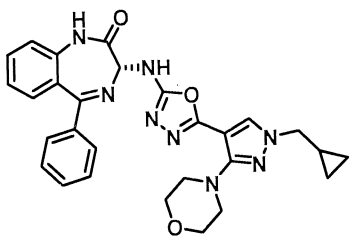


Thêm EDCI (980 mg, 5,10 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước d (950 mg, 1,70 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước, chiết bằng DCM (x3). Gom các lớp hữu cơ lại và làm khô, cô. Sau đó tinh chế phần cặn này bằng TLC điều chế (EA) và HPLC điều chế (MeCN/H2O/FA 0,1%) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (500 mg, 56%). ESI MS *m/z* = 525,3 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 446 và 447 bước f:



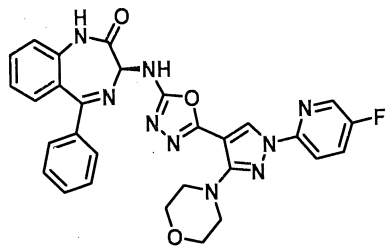
446



447

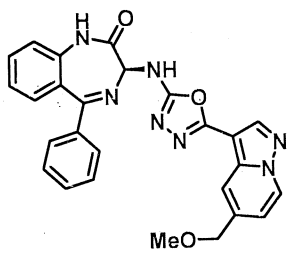
Tách hợp chất thu được từ bước e (500 mg, 0,95 mmol) bằng HPLC phân tách các đồng phân quang học thu được hợp chất của ví dụ 446 ở dạng chất rắn màu trắng (101 mg) và hợp chất của ví dụ 447 ở dạng chất rắn màu vàng (162 mg). Ví dụ 446: ESI MS *m/z* = 525,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,35-0,39 (m, 2H), 0,51-0,57(m,2H), 1,24-1,28 (m,1H), 3,17-3,18 (m, 4H), 3,66-3,67 (m, 4H), 3,89-3,91 (m, 2H), 5,08-5,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,44 – 7,54 (m, 5H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,88-8,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H). Ví dụ 447: ESI MS *m/z* = 525,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,36-0,38 (m, 2H), 0,52-0,55 (m,2H), 1,08-1,40 (m,1H), 3,17-3,18 (m, 4H), 3,66-3,68 (m, 4H), 3,89-3,91 (m, 2H), 5,08-5,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,33 – 7,36 (m, 5H), 7,46-7,52 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,88-8,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 448:

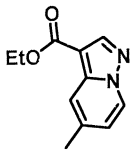


Hợp chất của Ví dụ 448 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 448 trong đó 2,5-diflopyridin được sử dụng thay thế cho 2-bromo-5-(triflometyl)pyridin. ESI MS *m/z* = 566,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 5,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,38 (m, 3H), 7,42 – 7,61 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

Ví dụ 449:

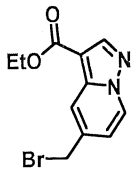


Ví dụ 449 bước a:



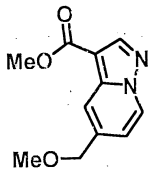
Hòa tan dung dịch chứa etyl 5-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (1,0 g, 3,73 mmol), axit metylboronic (448 mg, 7,46 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (545 mg, 0,746 mmol) và Cs_2CO_3 (2,42 g, 7,46 mmol) trong DMF (5,0 mL), sau đó khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong hai giờ. Cô hỗn hợp này, và tinh chế bằng sắc ký silica gel bằng PE:EA=5:1 thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu da cam (589 mg, 77%). ESI MS *m/z* = 204,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 449 bước b:



Hòa tan dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (434 mg, 2,13 mmol), BPO (515 mg, 2,13 mmol), và NBS (398 mg, 2,24 mmol) trong CCl_4 (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy hỗn hợp này ở 78 °C trong một giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước vào, và chiết bằng EA (20 mLx2), gom lớp hữu cơ lại, rửa lần lượt bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL) và nước muối (15 mL), sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô thu được chất rắn màu vàng (415 mg, 69%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI MS *m/z* = 282,3 $[M+H]^+$.

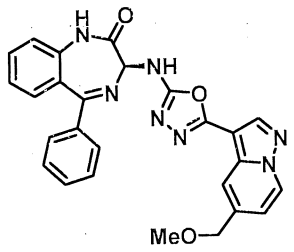
Ví dụ 449 bước c:



Khuấy hỗn hợp gồm NaH (96 mg, 3,99 mmol) trong MeOH (5 mL) ở 0 °C trong 5 phút, sau đó thêm hợp chất thu được từ bước b (375 mg, 1,33 mmol) vào hỗn hợp này.

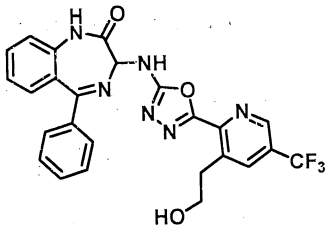
Gia nhiệt đến 50 °C trong một giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, rót hỗn hợp vào dung dịch nước đá của axit axetic băng, và chiết bằng EA (25 mLx2), gom lớp hữu cơ lại, rửa bằng nước muối (15 mL), sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô thu được metyl 5-(metoxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng nhạt chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI MS *m/z* = 220,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 449 bước d:

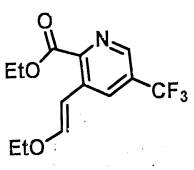


Hợp chất của Ví dụ 449 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-(metoxymetyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 480,3$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,38 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 5,17 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,25 – 7,33 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,42 – 7,58 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 7,95 – 8,04 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ví dụ 450:

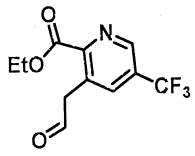


Ví dụ 450 bước a:



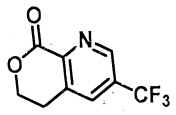
Khuấy dung dịch chứa etyl 3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-carboxylat (700 mg, 2,76 mmol), 2-[(E)-2-etoxyethenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (545 mg, 2,75 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (197 mg, 0,27 mmol) và Cs_2CO_3 (2,7 g, 8,29 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và nước (5 mL) trong 1 giờ ở 80 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước. Chiết dung dịch thu được bằng EA. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột sắc ký C18 pha đảo thu được hợp chất mong muốn (550 mg, 69%) ở dạng dầu màu trắng nhờ. ESI MS *m/z* = 290,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 450 bước b:



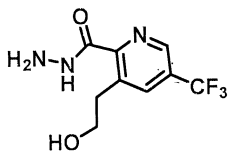
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (400 mg, 1,38 mmol), HCl-dioxan (2 mL, 4N) trong dioxan (2 mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Gom các lớn hữu cơ lại và làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không thu được hợp chất mong muốn (388 mg, 107%) ở dạng dầu màu vàng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI MS *m/z* = 262,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 450 bước c:



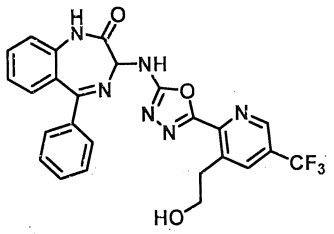
Thêm từng giọt BH_3.THF (2,9 mL, 2,9 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước b (380 mg, 1,45 mmol) trong THF (6 mL). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở 0 °C. Sau đó, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và chiết bằng DCM. Gom các lớn hữu cơ lại và cô trong chân không. Tinh chế lớp hữu cơ bằng cột silica gel thu được hợp chất mong muốn 160 mg ở dạng dầu màu trắng nhờ. ESI MS *m/z* = 264,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 450 bước d:



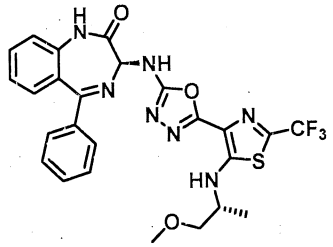
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước c (160 mg, 0,61 mmol), $NH_2NH_2.H_2O$ (2 mL) trong EtOH (2 mL) trong 1 giờ ở 80 °C. Sau đó rửa hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước vào và chiết bằng DCM. Gom các lớn hữu cơ lại và cô trong chân không thu được 3-(2-hydroxyetyl)-5-(triflometyl)picolinohydrazit (100 mg, 66%) ở dạng dầu màu trắng nhờ. ESI MS *m/z* = 250,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 450 bước e:



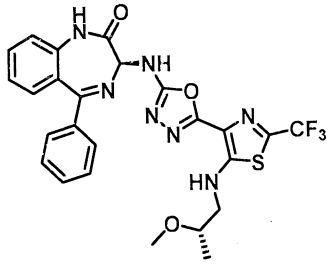
Hợp chất của Ví dụ 450 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 3-(2-hydroxyetyl)-5-(triflometyl)picolinohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. ESI MS *m/z* = 509,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,30 (d, *J* = 6,1 Hz,2H), 3,70 (q, *J* = 5,8, 5,8, 5,6 Hz, 2H), 4,69 (t, *J* = 5,3, 5,3 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 3H), 7,43 – 7,59 (m, 5H), 7,63 – 7,79 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,92 – 9,05 (m, 1H), 9,38 – 9,56 (m, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 451:



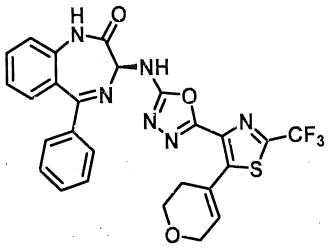
Hợp chất của Ví dụ 451 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng trong Ví dụ 339 trong đó (R)-1-metoxypropan-2-amin được sử dụng thay thế cho morpholin. ESI MS *m/z* = 558,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 452:

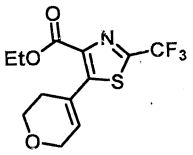


Hợp chất của Ví dụ 452 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng trong Ví dụ 339 trong đó (S)-2-metoxypropan-1-amin được sử dụng thay thế cho morpholin. ESI MS *m/z* = 558,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 453:

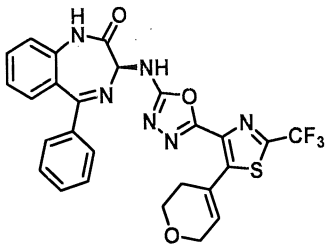


Ví dụ 453 bước a:



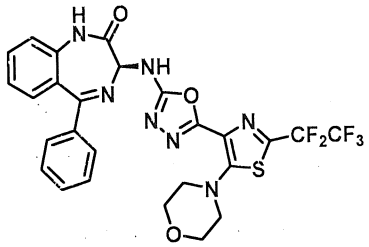
Hợp chất của Ví dụ 453 bước a được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 345 trong đó etyl 5-bromo-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 5-bromo-2-metylthiazol-4-carboxylat.

Ví dụ 453 bước b:

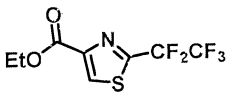


Hợp chất của Ví dụ 453 bước b được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 553,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 454:

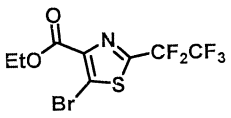


Ví dụ 454 bước a:



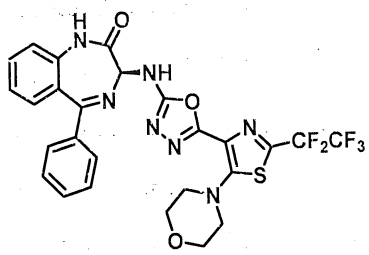
Hòa tan 2,2,3,3,3-pentaflopropanamit (2 g, 12,27 mmol) trong THF (29,9 mL) trong bình cầu đáy tròn được sấy trên lò, trong môi trường khí nitơ thu được dung dịch có màu. Thêm chất phản ứng Lawesson (2,98 g, 7,36 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy bình phản ứng ở 80 °C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và thêm etyl 3-bromo-2-oxopropanoat (1,92 mL, 15,33 mmol) vào. Gia nhiệt lại bình cầu đến 80 °C và khuấy qua đêm. Rót hỗn hợp vào nước và chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được etyl 2-(perfloetyl)thiazol-4-carboxylat (1,29 g, hiệu suất 38%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 454 bước b:



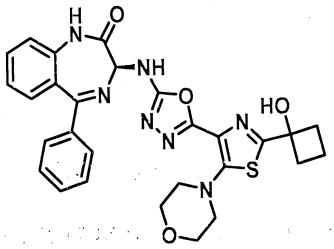
Thêm dung dịch chứa etyl 2-(perfloetyl)thiazol-4-carboxylat (1,29 g, 4,69 mmol) trong THF (10,7 mL) vào LDA (2,93 mL, 5,86 mmol) trong THF (32,0 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 45 phút ở cùng nhiệt độ. Nhỏ từng giọt dung dịch chứa 1,2-dibromotetracloetan (2,29 g, 7,03 mmol) trong THF (10,7 mL) vào dung dịch thu được và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa vào. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3x). Gom lớp hữu cơ lại, làm khô và cô. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được etyl 5-bromo-2-(perfloetyl)thiazol-4-carboxylat (0,894 g, hiệu suất 54%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 454 bước c:

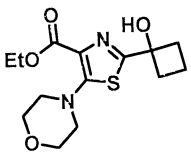


Hợp chất của Ví dụ 454 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 272 trong đó etyl 5-bromo-2-(perfloetyl)thiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho metyl 2-metyl-5-bromothiazol-4-carboxylat. ESI-MS *m/z*: 606,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 455:

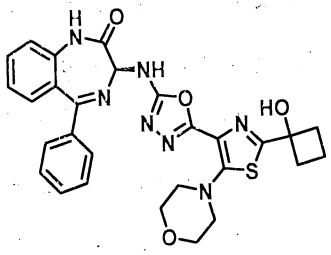


Ví dụ 455 bước a:



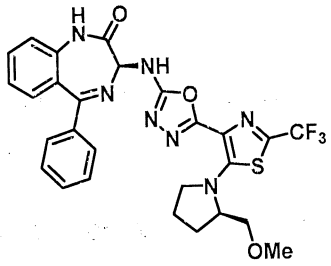
Thêm từng giọt *n*-BuLi (1,29 mL, 2,06 mmol) vào dung dịch lạnh (-78 °C) chứa etyl 5-morpholinothiazol-4-carboxylat (0,5 g, 2,06 mmol) trong THF (5,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút và thêm xyclobutanon (0,15 mL, 2,06 mmol) thông qua bơm tiêm. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch bicacbonat trong nước bão hòa. Bỏ bể lạnh và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Thêm etyl axetat vào và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng etyl axetat bổ sung (2×). Làm khô các lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô nêu tại đề mục này. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được etyl 2-(1-hydroxyxyclobutyl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat (427 mg, hiệu suất 66%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 455 bước b:



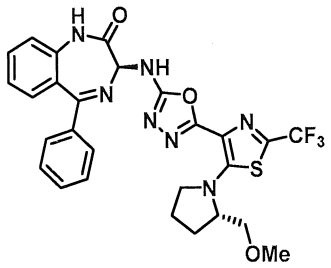
Hợp chất của Ví dụ 455 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó etyl 2-(1-hydroxyxyclobutyl)-5-morpholinothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 558,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 456:



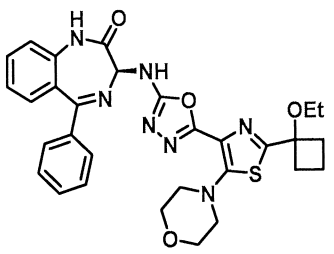
Hợp chất của Ví dụ 456 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó etyl (R)-5-(2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế etyl 5-morpholino-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat trong Ví dụ 339, được chuyển hóa thành hydrazit tương ứng và được sử dụng trong quy trình điều chế tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = *i*PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 584,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 457:

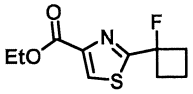


Hợp chất của Ví dụ 457 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó etyl (S)-5-(2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế etyl 5-morpholino-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat trong Ví dụ 339, được chuyển hóa thành hydrazit tương ứng và được sử dụng thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = *i*PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 584,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 458:

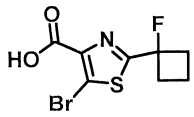


Ví dụ 458 bước a:



Hợp chất của Ví dụ 458 bước a được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 454 trong đó 1-floxyclobutan-1-carboxamit được sử dụng thay thế cho 2,2,3,3,3-pentaflopropanamit thu được etyl 2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-carboxylat.

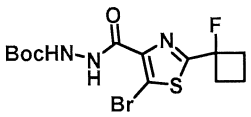
Ví dụ 458 bước b:



Cho Etyl 2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-carboxylat (230 mg, 1,0 mmol) hấp thụ trong MeOH (2 mL) và NaOH 1M (2 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng và chiết lớp nước ba lần bằng EtOAc. Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ. Tách axit 2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-carboxylic (197 mg, hiệu suất 98%) ở dạng chất rắn màu trắng.

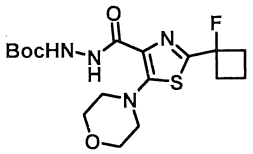
Làm lạnh dung dịch chứa axit 2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-carboxylic (197 mg, 0,98 mmol) trong Tetrahydrofuran (11,5 mL) đến -78°C trong môi trường khí agon và xử lý với n-butyllithi (1,29 mL, 2,06 mmol). Để cho hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó làm lạnh lại đến - 78°C. Thêm dung dịch bromin (55 µL, 1,08 mmol) trong hexan (0,5 mL) vào. Để cho hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1N vào. Chiết hỗn hợp này ba lần bằng metylen clorua, và làm khô các lớp hữu cơ được gom lại trên natri sulphat và làm bay hơi. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng metanol/diclometan 0% đến 10% thu được axit 5-bromo-2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-carboxylic (219 mg, hiệu suất 80%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 458 bước c:



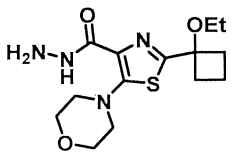
Hòa tan axit 5-bromo-2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-carboxylic (218 mg, 0,78 mmol), HATU (355 mg, 0,93 mmol) và tert-butyl hydrazincarboxylat (123 mg, 0,93 mmol) trong DMF (7,2 mL) trong lọ nhỏ, mở cho tiếp xúc với không khí thu được dung dịch màu vàng. Thêm DIPEA (272 µL, 1,56 mmol) vào hỗn hợp phản ứng toàn bộ một lần. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và nạp hỗn hợp phản ứng thô vào nút silica gel. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được tert-butyl 2-(5-bromo-2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat (270 mg, hiệu suất 88%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 458 bước d:



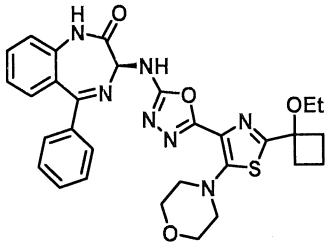
Hòa tan tert-butyl 2-(5-bromo-2-(1-floxyclobutyl)thiazol-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat (270 mg, 0,69 mmol) trong morpholin (1370 µL) trong lọ nhỏ được sấy khô trên lò, mở cho tiếp xúc với không khí thu được thể huyền phù có màu. Thêm K_2CO_3 (189 mg, 1,37 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy ở 80 °C trong 3 giờ. Lọc và rửa bằng DCM và cô lớp hữu cơ. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được etyl tert-butyl 2-(2-(1-floxyclobutyl)-5-morpholinothiazol-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat (198 mg, hiệu suất 72%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 458 bước e:



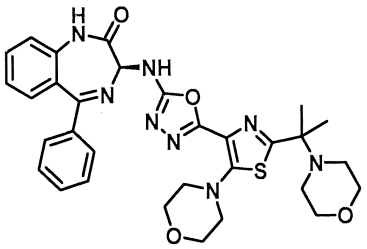
Khuấy dung dịch chứa tert-butyl 2-(2-(1-floxyclobutyl)-5-morpholinothiazol-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat (198 mg, 0,49 mmol) và axit clohydric, 37% (1,12 mL) trong EtOH (11,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến=7-8 bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết bằng DCM (3x). Làm khô và cô lớp hữu cơ. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng metanol/diclometan 0% đến 10% thu được 2-(1-etoxyxyclobutyl)-5-morpholinothiazol-4-carbohydrazit (51 mg, hiệu suất 32%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 458 bước f:

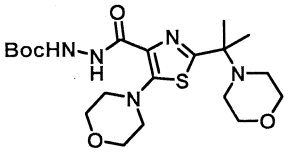


Ví dụ 458 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 2-(1-etoxyxyclobutyl)-5-morpholinothiazol-4-carbohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = *i*-PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 586,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 459:

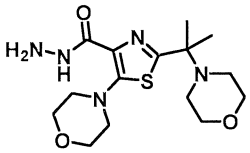


Ví dụ 459 bước a:



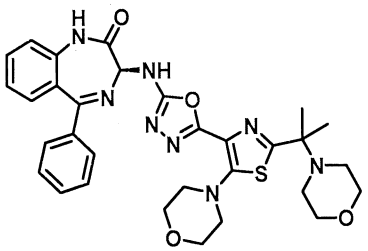
Hòa tan tert-butyl 2-(5-bromo-2-(2-flopropan-2-yl)thiazol-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat (166 mg, 0,43 mmol) trong morpholin (0,87 mL) trong lọ nhỏ được sấy khô trên lò, mở cho tiếp xúc với không khí thu được thể huyền phù màu vàng. Thêm K_2CO_3 (120 mg, 0,87 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở 90 °C trong bốn giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng DCM. Cô dịch lọc. Thêm sản phẩm thô vào cột silica gel và rửa giải bằng etyl axetat/hexan 0% đến 50% thu được etyl tert-butyl 2-(5-morpholino-2-(2-morpholinopropan-2-yl)thiazol-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat (180 mg, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 459 bước b:



Cho tert-butyl 2-(5-morpholino-2-(2-morpholinopropan-2-yl)thiazol-4-cacbonyl)hydrazin-1-carboxylat (180 mg, 0,395 mmol) hấp thụ trong DCM (0,6 mL) và TFA (0,6 mL) trong lọ nhỏ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cho hấp thụ trong DCM và dung dịch trong nước $NaHCO_3$ (bão hòa). Chiết lớp nước bằng DCM (2x). Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ. 5-Morpholino-2-(2-morpholinopropan-2-yl)thiazol-4-carbohydrazit (135 mg, hiệu suất 96%) được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế.

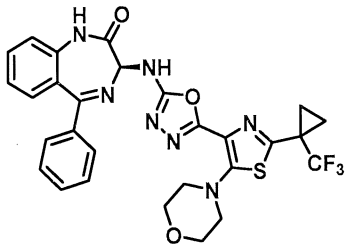
Ví dụ 459 bước c:



Hợp chất của Ví dụ 459 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 5-morpholino-2-(2-morpholinopropan-2-yl)thiazol-4-carbohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động =

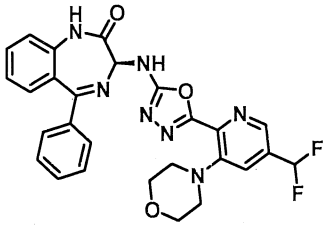
i-PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 528,2 [M-C_4H_9NO]$^+$

Ví dụ 460:

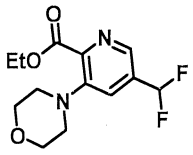


Hợp chất của Ví dụ 460 bước a được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất của ví dụ 458 trong đó 1-(triflometyl)xyclopropan-1-carboxamit được sử dụng thay thế cho 1-floxyclobutan-1-carboxamit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = EtOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 596,2 [M+H]$^+$

Ví dụ 461:



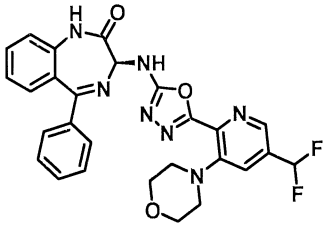
Ví dụ 461 bước a:



Nạp metyl 5-bromo-3-morpholinopicolinat (340 mg, 1,13 mmol), xesi florua (858 mg, 5,65 mmol), và đồng (I) iođua (1402 mg, 11,29 mmol) vào lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Thổi khí nitơ vào lọ nhỏ này, sau đó thêm NMP (20 mL) vào thông qua bơm tiêm. Thêm (diflometyl)trimetylsilan (1402 mg, 11,29 mmol) vào hỗn hợp này. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn

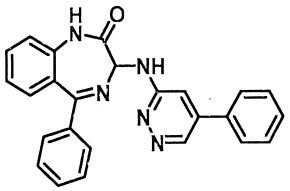
hợp phản ứng qua đệm silica gel và rửa bằng EtOAc (50 mL). Cô dịch lọc và tinh chế bằng RP-HPLC (MeCN 30-95%:nước) thu được metyl 5-(diflometyl)-3-morpholinopicolinat (30 mg, hiệu suất 10%) ở dạng dầu màu vàng. ESI MS *m/z* = 273,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 461 bước b:

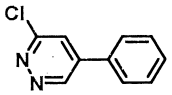


Hợp chất của Ví dụ 461 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-(diflometyl)-3-morpholinopicolinat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 596,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 462:

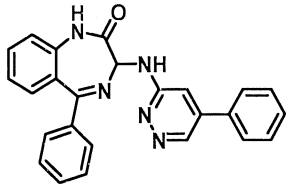


Ví dụ 462 bước a:



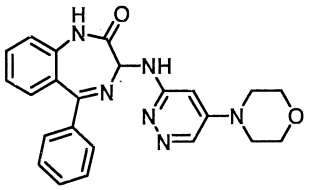
Nạp 3,5-diclopyridazin (100 mg, 0,67 mmol), axit phenylboronic (82 mg, 0,671 mmol), kali florua (97 mg, 1,68 mmol), paladi axetat (8 mg, 0,034 mmol), và Q-Phos (24 mg, 0,034 mmol) vào lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Thổi khí nitơ vào lọ nhỏ này, sau đó thêm toluen (5 mL) và nước (1,2 mL) vào thông qua bơm tiêm. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 22 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (4 mL). Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Xelit và cô. Tinh chế phần cặn trên silica gel (EtOAc 0-100%:các hexan) thu được 3-clo-5-phenylpyridazin (110 mg, hiệu suất 86%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng. ESI MS *m/z* = 191,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 462 bước b:

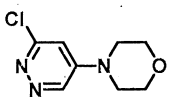


Nạp 3-clo-5-phenylpyridazin (80 mg, 0,420 mmol), 3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (158 mg, 0,629 mmol), kali tert-butoxit (141 mg, 1,259 mmol), SPhos (17 mg, 0,042 mmol), và SPhos-paladi G3 (33 mg, 0,042 mmol) vào lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Thổi khí nitơ vào lọ nhỏ này, sau đó thêm tert-butanol (10 mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 90 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm silica gel và cô. Tinh chế phần cặn trên silica gel (MeOH 0-10%:DCM) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu nâu vàng (25 mg, hiệu suất 15%). ESI MS *m/z* = 406,1$[M+H]^+$.

Ví dụ 463:

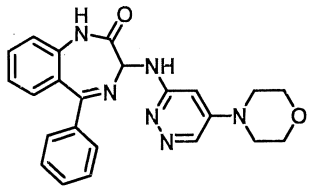


Ví dụ 463 bước a:



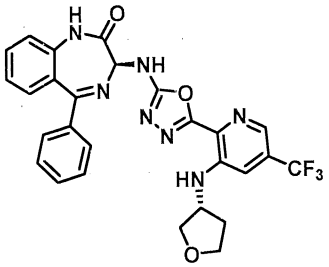
Nạp 3,5-diclopyridazin (115 mg, 0,772 mmol) vào lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Thổi khí nitơ vào lọ nhỏ này, sau đó thêm MeCN (5 mL) vào thông qua bơm tiêm. Thêm từng giọt Morpholin (0,22 mL, 2,57 mmol) ở 0 °C vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC (MeCN 60-100%:nước) thu được 4-(6-clopyridazin-4-yl)morpholin ở dạng dầu màu vàng (115 mg, hiệu suất 75%). ESI MS *m/z* = 200,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 463 bước b:



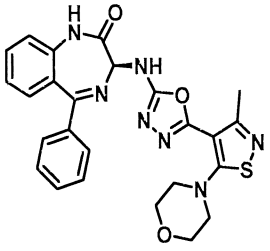
Nạp 4-(6-clopyridazin-4-yl)morpholin (120 mg, 0,601 mmol), 3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (76 mg, 0,301 mmol), kali tert-butoxit (101 mg, 0,902 mmol), và SPhos-paladi G3 (12 mg, 0,015 mmol) vào lọ nhỏ được sấy khô trên lò. Thổi khí nitơ vào lọ nhỏ này, sau đó thêm tert-butanol (5 mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80 C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm silica gel và cô. Tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC (MeCN 30-100%:nước) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu nâu vàng (20 mg, hiệu suất 16%). ESI MS *m/z* = 415,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 464:



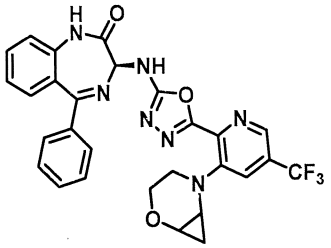
Hợp chất của Ví dụ 464 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng ở Ví dụ 160 trong đó (R)-tetrahydrofuran-3-amin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 550,1 $M+H]^+$.

Ví dụ 465:



Hợp chất của Ví dụ 465 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 430 trong đó etyl 5-amino-3-metylisothiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 3-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-carboxylat. ESI MS *m/z* = 502,1 $[M+H]^+$.

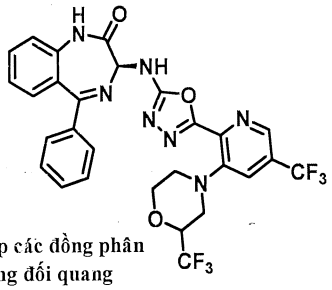
Ví dụ 466:



Hỗn hợp các đồng phân không đối quang

Hợp chất của Ví dụ 466 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng ở Ví dụ 160 trong đó 2-oxa-5-azabixyclo[4.1.0]heptan và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 562,1 $[M+H]^+$.

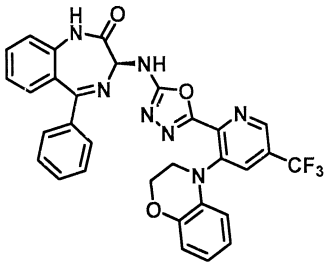
Ví dụ 467:



Hỗn hợp các đồng phân không đối quang

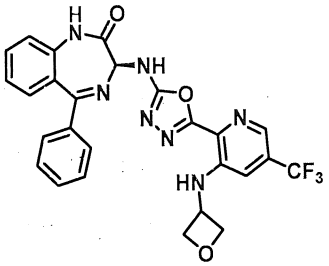
Hợp chất của Ví dụ 467 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng ở Ví dụ 160 trong đó 2-(triflometyl)morpholin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 618,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 468:



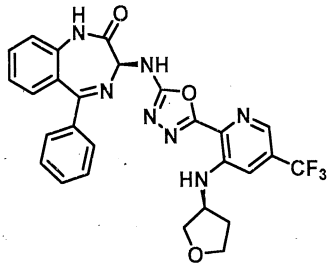
Hợp chất của Ví dụ 468 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng ở Ví dụ 160 trong đó 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 598,1[M+H]$^+$.

Ví dụ 469:



Hợp chất của Ví dụ 469 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng ở Ví dụ 160 trong đó oxetan-3-amin và etyl 3-clo-5-(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 536,1 [M+H]$^+$.

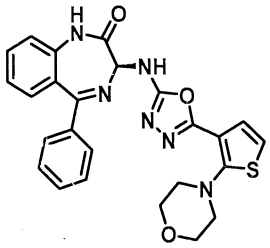
Ví dụ 470:



Hợp chất của Ví dụ 470 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng ở Ví dụ 160 trong đó (S)-tetrahydrofuran-3-amin và etyl 3-clo-5-

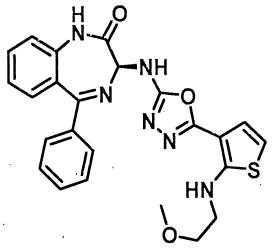
(triflometyl)picolinat được sử dụng thay cho morpholin và metyl 5-bromo-3-flopicolinat, một cách tương ứng. ESI MS *m/z* = 550,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 471:



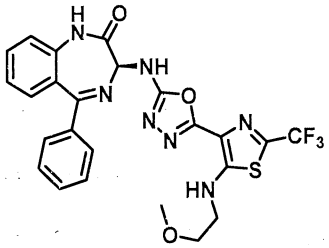
Hợp chất của Ví dụ 471 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 430 trong đó etyl 2-aminothiophen-3-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 3-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-carboxylat. ESI MS *m/z* = 487,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 472:



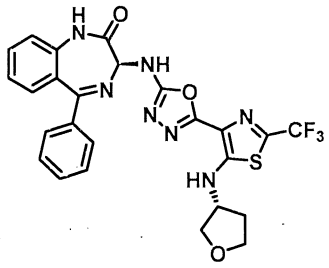
Hợp chất của Ví dụ 472 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 471 trong đó 1-bromo-2-metoxyetan được sử dụng thay thế cho 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan. ESI MS *m/z* = 475,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 473:



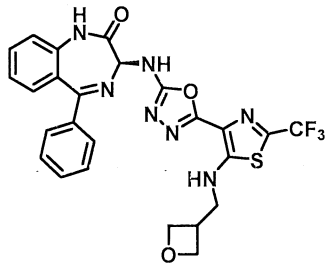
Hợp chất của Ví dụ 473 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng trong Ví dụ 339 trong đó 2-metoxyetan-1-amin được sử dụng thay thế cho morpholin. ESI MS *m/z* = 544,1[M+H]$^+$.

Ví dụ 474:



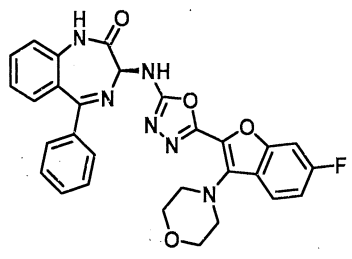
Hợp chất của Ví dụ 474 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng trong Ví dụ 339 trong đó (R)-tetrahydrofuran-3-amin được sử dụng thay thế cho morpholin. ESI MS *m/z* = 556,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 475:

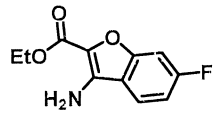


Hợp chất của Ví dụ 475 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng trong Ví dụ 339 trong đó oxetan-3-ylmetanamin được sử dụng thay thế cho morpholin. ESI MS *m/z* = 556,1 [M+H]$^+$.

Ví dụ 476:

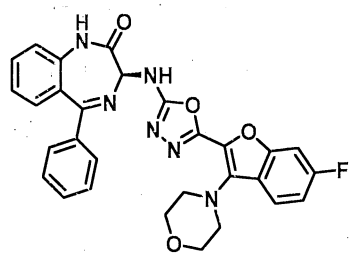


Ví dụ 476 bước a:



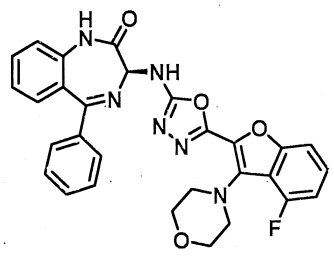
Hòa tan 4-flo-2-hydroxybenzonitril (150 mg, 1,094 mmol) trong axeton (2188 µL) trong lọ nhỏ dung tích 8 mL. Thêm etyl 2-bromoaxetat (121 µL, 1,094 mmol), tiếp đó là kali cacbonat (151 mg, 1,094 mmol) vào dung dịch này. Gắn kín lọ nhỏ bằng băng từ và gia nhiệt đến 40 °C trong 12 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (2 mL) và EtOAc (2 mL) vào. Tách lớp hữu cơ và rửa lớp nước bằng EtOAc (2 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ đã được gom lại trên MgSO4 và cô. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng sắc ký silica gel (Hex/EtOAc tỷ lệ 80:20). Thu được sản phẩm mong muốn, etyl 3-amino-6-flobenzofuran-2-carboxylat, ở dạng chất rắn màu trắng (186 mg, hiệu suất 76%).

Ví dụ 476 bước b:



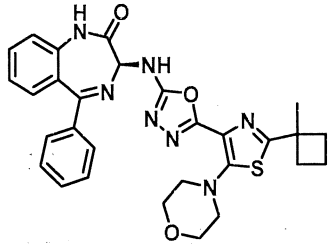
Hợp chất của Ví dụ 476 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 430 trong đó etyl 3-amino-6-flobenzofuran-2-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 3-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-carboxylat. ESI MS *m/z* = 539,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 477:



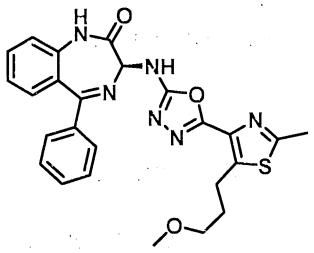
Hợp chất của Ví dụ 477 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 476 trong đó 2-flo-6-hydroxybenzonitril được sử dụng thay thế cho 4-flo-2-hydroxybenzonitril. ESI MS *m/z* = 539,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 478:

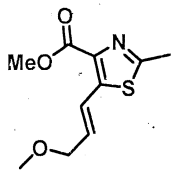


Hợp chất của Ví dụ 478 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 458 trong đó 1-metylxyclobutan-1-carboxamit được sử dụng thay thế cho 1-floxyclobutan-1-carboxamit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = EtOH 50% /các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 556,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 479:



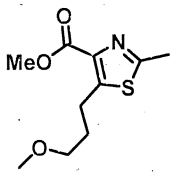
Ví dụ 479 bước a:



Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,470 g, 0,402 mmol) vào dung dịch được phun khí nitơ chứa metyl metyl 5-bromo-2-metylthiazol-4-carboxylat (0,5 g, 2,012 mmol), (*E*)-2-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,068 ml,

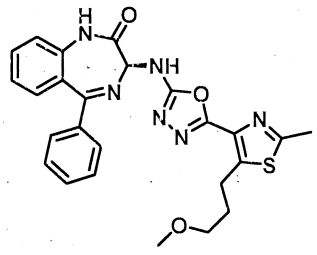
5,03 mmol), và kali phosphat (1,525 g, 7,04 mmol) trong THF khan (20 mL). Sau khi phun 2 phút nữa, khuấy hỗn hợp này ở 66 °C trong 16 giờ, ở thời điểm này, pha loãng hỗn hợp bằng nước (20 mL) và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Rửa các chất hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không. Chạy sắc ký nhanh phần cặn thu được trên silica gel thu được metyl (*E*)-5-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylat (310,1mg, 1,364 mmol, hiệu suất 67,8%) (TLC EtOAc 30% trong các hexan, tốc độ dòng ~0,2) ở dạng dầu hơi vàng.

Ví dụ 479 bước b:



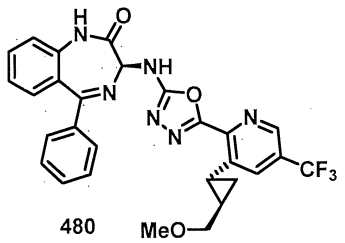
Nạp metyl (*E*)-5-(3-metoxyprop-1-en-1-yl)-2-metylthiazol-4-carboxylat (257mg, 1,131 mmol), paladi trên cacbon (120 mg, 0,113 mmol) và MeOH khan (11,308 mL) vào lọ nhỏ dung tích 20 mL được sấy khô trên lò. Sau đó sục khí bằng bình cầu khí hydro và sau đó khuấy trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi và lọc phần cặn thôi qua nút silica gel bằng cách sử dụng hỗn hợp EtOAc:các hexan tỷ lệ 1:1 làm chất rửa giải. Sau đó tinh chế phần cặn thô qua sắc ký cột thu được metyl 5-(3-metoxypropyl)-2-metylthiazol-4-carboxylat (195,1 mg, 0,851 mmol, hiệu suất 75%) ở dạng dầu không màu.

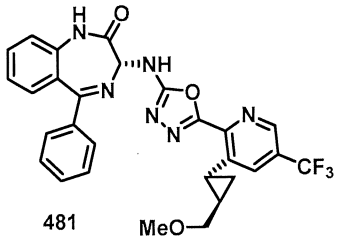
Ví dụ 479 bước c:

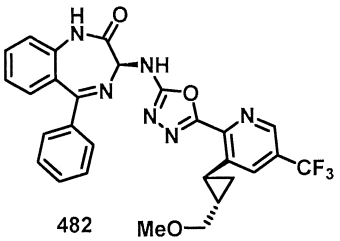


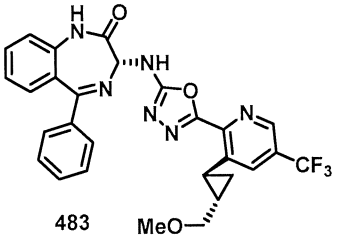
Hợp chất của Ví dụ 479 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 152 trong đó metyl 5-(3-metoxypropyl)-2-metylthiazol-4-carboxylat được sử dụng thay thế cho etyl 2-morpholino-4-(triflometyl)benzoat. ESI MS *m/z* = 489,2 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 480, 481, 482, và 483:

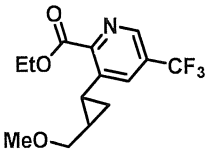

480


481


482

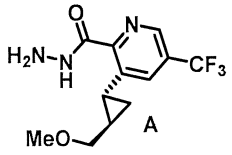

483

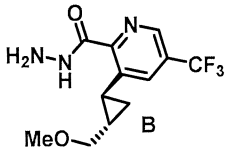
Các Ví dụ 480, 481, 482, và 483 bước a:



Thêm Et_2Zn (1 M trong Hexan) (10,4 mL, 10,4 mmol) vào PH-ETA-A1-770-1 (0,3 g, 1,04 mmol) ở 0 °C, sau đó thêm CH_2I_2 (5,6 g, 20,8 mmol) trong môi trường khí N_2 vào. Khuấy hỗn hợp này trong 1 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silica gel (PE-EA) và HPLC điều chế tách chất đồng phân quang học thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (0,23g, 73%). ESI MS m/z = 304,3 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 480, 481, 482, và 483 bước b:

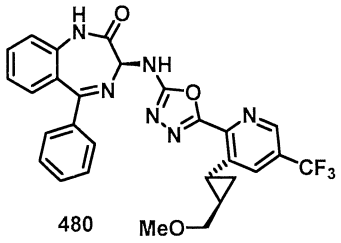

A


B

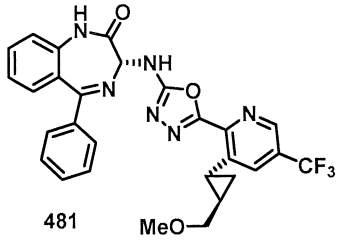
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (230 mg, 0,76 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (2 mL) trong EtOH (5 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế

sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$) thu được hỗn hợp của các hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (150 mg, 68%). Tách hỗn hợp này bằng HPLC điều chế tách chất đồng phân quang học thu được hợp chất **A** (67 mg, 45%) và hợp chất **B** (70 mg, 47%). **A**: ESI MS *m/z* = 290,3 $[M+H]^+$. **B**: ESI MS *m/z* = 290,3 $[M+H]^+$.

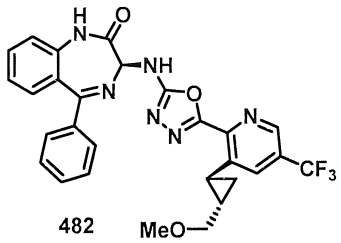
Các Ví dụ 480, 481, 482, và 483 bước c:



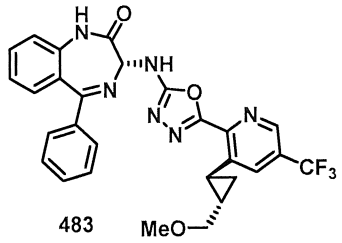
480



481



482

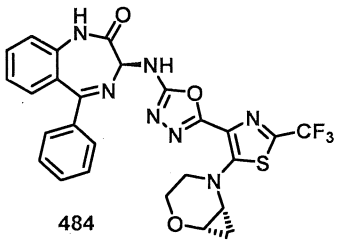


483

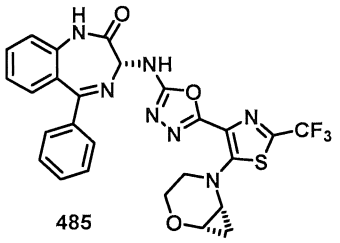
Các hợp chất của các Ví dụ 480 và 481 (bằng hydrazit A thu được từ bước b), và các hợp chất của các Ví dụ 482 và 483 (bằng hydrazit B thu được từ bước b), được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ 21 trong đó hydrazit A và hydrazit B được sử dụng thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Các hợp chất 481 và 482 được tách bằng HPLC điều chế tách chất đồng phân quang học. Các hợp chất 483 và 484 được tách bằng HPLC điều chế tách chất đồng phân quang học. Ví dụ 480: ESI MS *m/z* = 549,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 5,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,42 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,83 – 7,93 (m, 1H), 8,83 – 9,04 (m, 1H), 9,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H). Ví dụ 481: ESI MS *m/z* = 549,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (m, 1H), 1,13 – 1,28 (m, 1H), 1,51 – 1,67 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,26 – 3,31 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 5,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,41 (m, 3H), 7,42 – 7,60 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,84 – 9,08 (m, 1H), 9,44 (d, *J* = 8,3 Hz,

1H), 11,00 (s, 1H). Ví dụ 482: ESI MS *m/z* = 549,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (m, 1H), 1,13 – 1,27 (m, 1H), 1,50 – 1,67 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,25 – 3,31 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 5,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 3H), 7,43 – 7,58 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,82 – 7,94 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 9,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H). Ví dụ 483: ESI MS *m/z* = 549,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 – 1,10 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,50 – 1,65 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 5,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,40 (m, 3H), 7,42 – 7,58 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 7,84 – 7,89 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 9,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

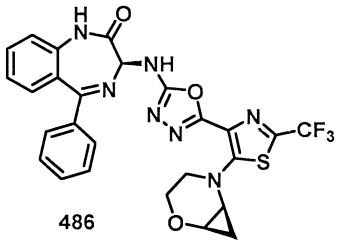
Các Ví dụ 484, 485, 486, và 487:



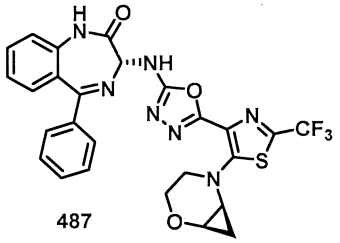
484



485

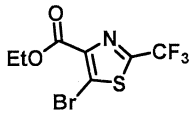


486



487

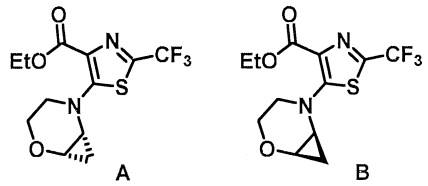
Các Ví dụ 484, 485, 486, và 487 bước a:



Nhỏ từng giọt dung dịch chứa etyl 2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat (1,3 g, 5,78 mmol) trong THF (5 mL) vào dung dịch chứa LDA (5,8 mL, 11,56 mmol) trong THF (10 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 45 phút ở cùng nhiệt độ. Nhỏ từng giọt dung dịch chứa 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloetan (5,58 g, 17,34 mmol) trong THF (5 mL) vào dung dịch này và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 2

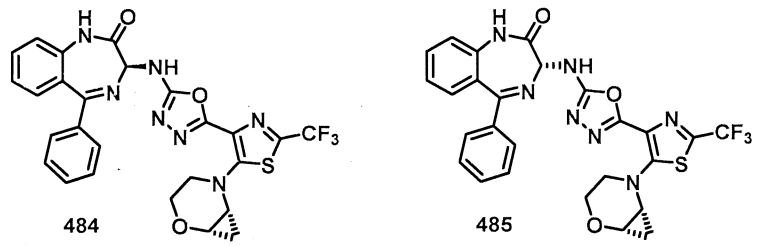
giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng EA (x3). Gom lớp hữu cơ lại, làm khô và cô. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (ete dầu mỏ-etyl axetat) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng (900 mg, 51%). ESI MS *m/z* = 549,5 $[M+H]^+$.

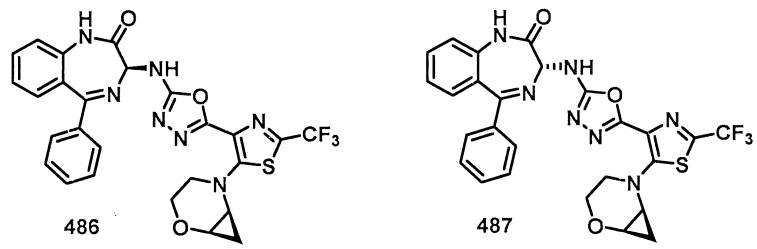
Các Ví dụ 484, 485, 486, và 487 bước b:



Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước a (800 mg, 2,64 mmol), 2-oxa-5-aza-bixyclo[4.1.0]heptan hydroclorua (535 mg, 3,96 mmol) và DIPEA (0,8 mL) trong DMSO (4 mL) qua đêm ở 80 °C. Chiết hỗn hợp thu được bằng EA (25 mLx2), gom lớp hữu cơ lại, và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó cô và tinh chế bằng cột silica gel thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh ở dạng dầu màu da cam (443 mg, 52%). Tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế tách chất đồng phân quang học thu được **A** (200 mg, 42%) và **B** (210 mg, 44%). ESI MS *m/z* = 549,5 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 484, 485, 486, và 487step c:

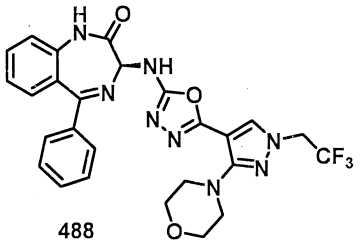




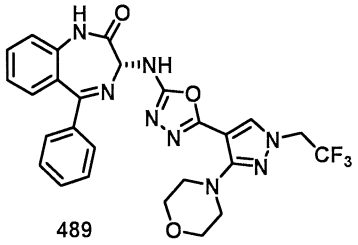
Các hợp chất của Ví dụ 484 và 485 (với este **A** thu được từ bước b), và các hợp chất của Ví dụ 486 và 487 (với este **B** thu được từ bước b), được điều chế bằng cách sử

dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế các hợp chất của Ví dụ 480, 481, 482, và 483. Ví dụ 484: ESI MS *m/z* = 568,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,56 – 3,83 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 7,13 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,61 (m, 5H), 7,61 – 7,83 (m, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,97 (s, 1H). Ví dụ 485: ESI MS *m/z* = 568,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 (s, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,57 – 4,02 (m, 4H), 5,15 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,97 (s, 1H). Ví dụ 486: ESI MS *m/z* = 568,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73 – 0,92 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,67 – 3,82 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 7,19 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,59 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,97 (s, 1H). Ví dụ 487: ESI MS *m/z* = 568,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,68 – 3,81 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 7,14 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,59 (m, 5H), 7,68 (m, 1H), 9,14 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Các Ví dụ 488 và 489:

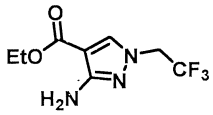


488



489

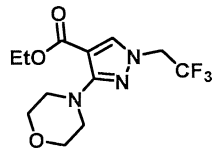
Các Ví dụ 488 và 489 bước a:



Thêm Cs_2CO_3 (8,2 g, 0,025 mol) và 1,1,1-triflo-2-iodoetan (10,5 g, 0,055 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (4 g, 0,025 mol) trong DMF (50 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 70 °C qua đêm và sau đó cô. Lọc hỗn hợp phản ứng và rót dịch lọc vào nước và chiết bằng EA (3 x 150 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (ete

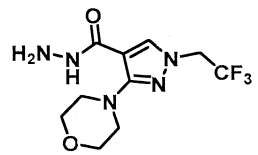
dầu mỏ-etyl axetat) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (2,5 g, 44%). ESI MS *m/z* = 238,2 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 488 và 489 bước b:



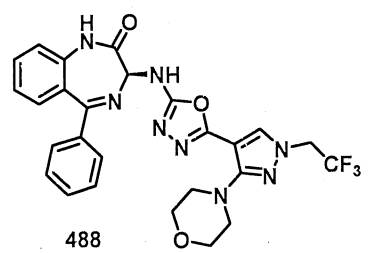
Thêm 1-bromo-2-(2-bromoetoxy) etan (5,82 g, 0,025 mol) và Cs_2CO_3 (5,5 g, 0,017 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất thu được từ bước 1 (2,5 g, 0,011mol) trong DMA (30 mL). Khuấy dung dịch tạo thành ở 100 °C trong 6 giờ và sau đó cô. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng EA (3 x 150 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4. Tinh chế phần cặn thông qua sắc ký silica gel (ete dầu mỏ-etyl axetat) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (700 mg, 21%). ESI MS *m/z* = 308,4 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 488 và 489 bước c:

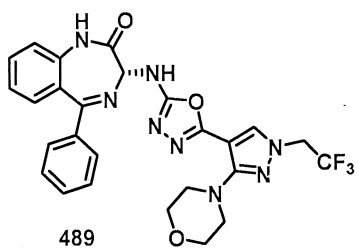


Thêm $NH_2NH_2.H_2O$ (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất thu được từ bước 2 (700 mg, 3,74 mmol) trong EtOH (5 mL). Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cột sắc ký C18 pha đảo (MeCN:H_2O) (MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (300 mg, 27%). ESI MS *m/z* = 294,1 $[M+H]^+$.

Các Ví dụ 488 và 489 bước d:



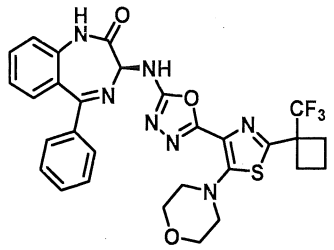
488



489

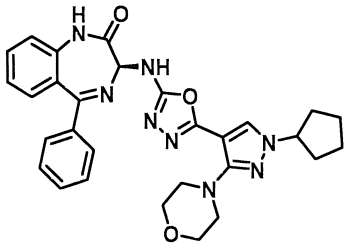
Các hợp chất của các Ví dụ 488 và 489 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế Ví dụ 21 trong đó 3-morpholino-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-carbohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Các Ví dụ 488 và 489 được tách bằng HPLC điều chế tách chất đồng phân quang học. Ví dụ 488: ESI MS *m/z* = 553,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ3,12 – 3,23 (dd, J = 6,1, 3,4 Hz, 4H), 3,61 – 3,82 (m, 4H), 5,00 – 5,23 (m, 3H), 7,26 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,59 (m, 5H), 7,64 – 7,76 (m, J = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,16 – 8,32 (s, 1H), 8,93 – 9,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,90 – 11,12 (s, 1H). Ví dụ 489: ESI MS *m/z* = 553,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ3,10 – 3,26 (dd, J = 6,1, 3,4 Hz, 4H), 3,61 – 3,78 (m, 4H), 5,00 – 5,18 (dd, J = 8,8, 3,4 Hz, 3H), 7,13 – 7,38 (m, 3H), 7,39 – 7,62 (m, 5H), 7,65 – 7,76 (m, J = 8,5, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 8,16 – 8,29 (s, 1H), 8,95 – 9,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,83 – 11,10 (s, 1H).

Ví dụ 490:



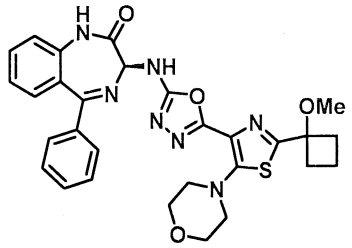
Hợp chất của Ví dụ 490 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất trong ví dụ 458 trong đó 1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit được sử dụng thay thế cho 1-floxyclobutan-1-carboxamit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = EtOH 50% /các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 610,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 491:



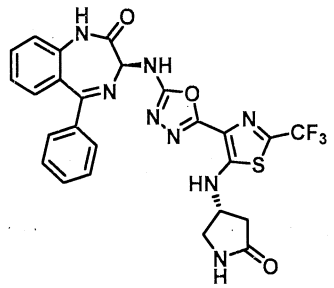
Hợp chất của Ví dụ 491 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất trong ví dụ 430 trong đó bromoxyclopentan được sử dụng thay thế cho bromoxyclobutan. ESI MS *m/z* = 539,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,55 – 1,69 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,84 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 2,10 (m, 2H), 3,02 – 3,26 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 4,63 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,23 – 7,39 (m, 3H), 7,41 – 7,58 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

Ví dụ 492:



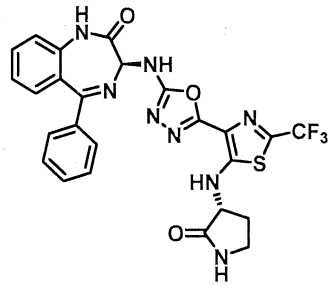
Hợp chất của Ví dụ 492 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất trong ví dụ 458 trong đó MeOH được sử dụng thay thế cho EtOH trong bước e. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = EtOH 50% /các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 572,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 493:



Hợp chất của Ví dụ 493 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó etyl (R)-5-((5-oxopyrolidin-3-yl)amino)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế etyl 5-morpholino-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat trong Ví dụ 339, được chuyển hóa thành hydrazit tương ứng và được sử dụng thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = *i*PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 569,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,33 (dd, *J* = 16,7, 5,3 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 16,7, 7,9 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 10,1, 7,0 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 6,1, 6,1, 6,0 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,39 (m, 3H), 7,42 – 7,58 (m, 5H), 7,68 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).

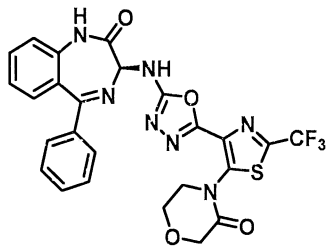
Ví dụ 494:



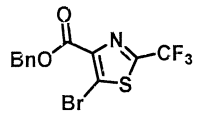
Hợp chất của Ví dụ 494 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó etyl (R)-5-((2-oxopyrolidin-3-yl)amino)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế etyl 5-morpholino-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat trong Ví dụ 339, được chuyển hóa thành hydrazit tương ứng và được sử dụng thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = *i*PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 569,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,03 (dq, *J* = 12,2, 9,6, 9,6, 9,6 Hz, 1H), 2,62 (dt, *J* = 12,6, 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 4,26 (t, *J* = 9,3, 9,3 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 8,4 Hz,

1H), 7,19 – 7,43 (m, 3H), 7,40 – 7,76 (m, 7H), 8,21 (s, 1H), 9,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 495:

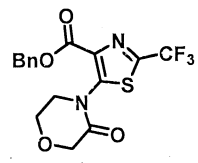


Ví dụ 495 bước a:



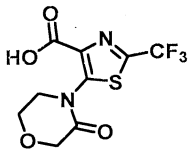
Khuấy dung dịch chứa etyl 5-bromo-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat (500 mg, 1,65 mmol), LiOH (198 mg, 8,25 mmol) trong THF (5 mL) và H_2O (2 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến 4 bằng HCl 3 N và tinh chế bằng sắc ký nhanh (MeCN/H_2O) thu được axit mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (410 mg, 90,3%). Khuấy axit này (410 mg, 1,49 mmol), K_2CO_3(411 mg, 2,98 mmol), BnBr (507 mg, 2,98 mmol) trong DMF (5 mL) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng sắc ký nhanh (MeCN/H_2O) thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (505 mg, 92,8%). Hợp chất này không có tín hiệu trên LCMS.

Ví dụ 495 bước b:



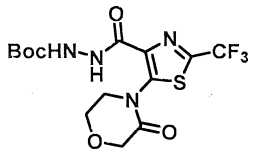
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 1 (580 mg, 1,59 mmol), morpholin-3-on (481 mg, 4,76 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (164 mg, 0,15 mmol), Xantphos (184 mg, 0,31 mmol), Cs_2CO_3 (1,03 g, 3,18 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở 100°C trong 2 giờ. Cô dung dịch này và tinh chế bằng TLC thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (140 mg, 22,81%). ESI MS m/z = 409,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 495 bước c:



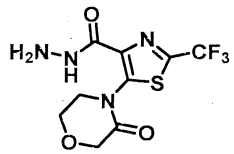
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 2 (140 mg, 0,36 mmol), Pd/C (50 mg) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc bỏ chất rắn này và cô thu được axit 5-(3-oxomorpholino)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylic ở dạng chất rắn màu vàng (70 mg, 65,69%). ESI MS *m/z* = 297,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 495 bước d:



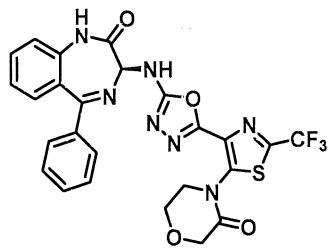
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 3 (70 mg, 0,23 mmol), tert-butyl hydrazincarboxylat (62 mg, 0,46 mmol), HATU (131 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,5 mL) trong DMF (2 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Tinh chế dung dịch này bằng sắc ký nhanh ($MeCN/H_2O$) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (50 mg, 53,02%). ESI MS *m/z* = 354,9 $[M-t\text{-}Bu]^+$.

Ví dụ 495 bước e:



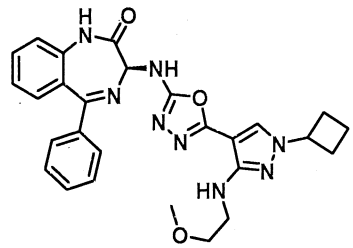
Khuấy dung dịch chứa hợp chất thu được từ bước 4 (50 mg, 0,12 mmol), TFA (2 mL) trong DCM (16mL) ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 10 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và tinh chế bằng sắc ký nhanh ($MeCN/H_2O$) thu được 5-(3-oxomorpholino)-2-(triflometyl)thiazol-4-carbohydrazit ở dạng chất rắn màu vàng (25 mg, 67,56%). ESI MS *m/z* = 310,5 $[M+H]^+$.

Ví dụ 495 bước f:



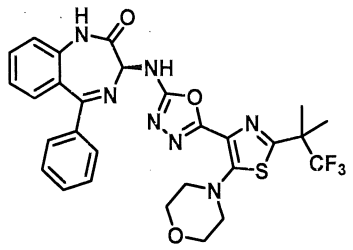
Hợp chất của Ví dụ 495 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó 5-(3-oxomorpholino)-2-(triflometyl)thiazol-4-carbohydrazit được sử dụng thay thế cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = *i*PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 570,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,82-3,84 (m, 2H), 3,99-4,03 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,16-5,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,27 – 7,36 (m,3H), 7,43 – 7,53 (m, 5H), 7,64-7,67 (m, 1H), 9,43-9,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ví dụ 496:



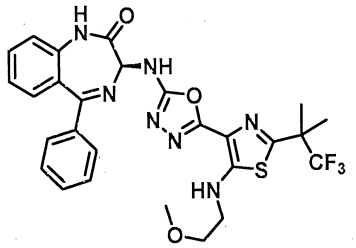
Hợp chất của Ví dụ 496 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 430 trong đó 1-bromo-2-metoxyetan được sử dụng thay thế cho 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan. ESI MS *m/z* = 513,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 – 1,84 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,40 – 2,48 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,24 – 7,31 (m, 1H), 7,32 – 7,38 (m, 2H), 7,43 – 7,57 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ví dụ 497:



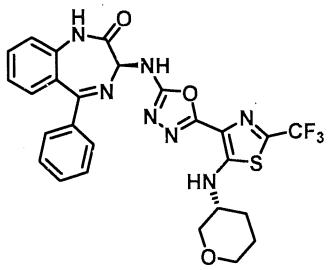
Hợp chất của Ví dụ 497 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất trong ví dụ 458 trong đó 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropanamit được sử dụng thay thế cho 1-floxyclobutan-1-carboxamit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = EtOH 50% /các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 598,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 498:



Hợp chất của Ví dụ 498 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất trong ví dụ 458 trong đó 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropanamit và 2-metoxyetan-1-amin được sử dụng thay cho 1-floxyclobutan-1-carboxamit và morpholin, một cách tương ứng. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = EtOH 50% /các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 586,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 499:

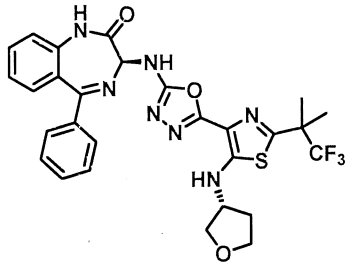


Hợp chất của Ví dụ 499 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trong Ví dụ 21 trong đó etyl (R)-5-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat, được điều chế tương tự với quy trình điều chế etyl 5-morpholino-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylat trong Ví dụ 339, được chuyển hóa thành hydrazit tương ứng và được sử dụng thay cho tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbohydrazit. Tinh chế hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách chất đồng phân quang học. (Cột = YMC CHIRAL Xenluloza-SB, 250*20mm (5 uM); Pha Động = *i*PrOH 50%/các hexan 50%; Tốc độ dòng = 20 mL/phút). ESI MS *m/z* = 570,1 $[M+H]^+$.

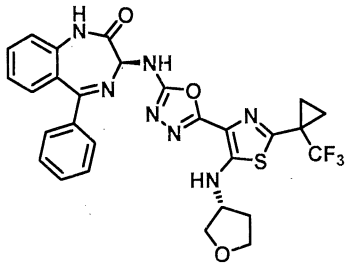
Các ví dụ 500-518.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo Phương pháp tổng quát được mô tả trong Các Ví dụ 430, 458 và 499.

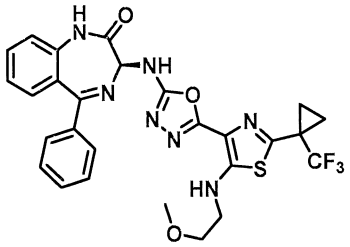
Ví dụ 500:



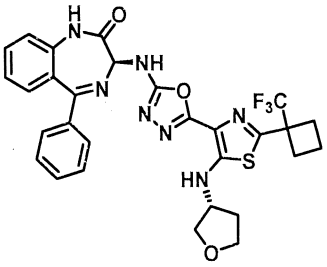
Ví dụ 501:



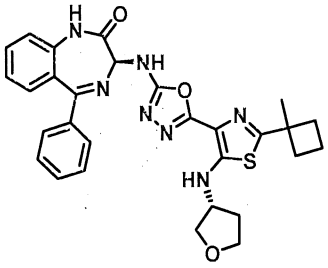
Ví dụ 502:



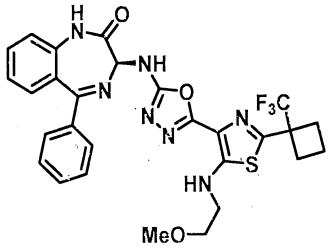
Ví dụ 503:



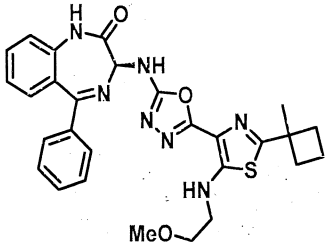
Ví dụ 504:



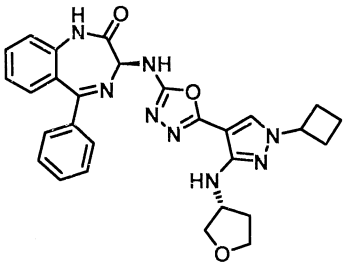
Ví dụ 505:



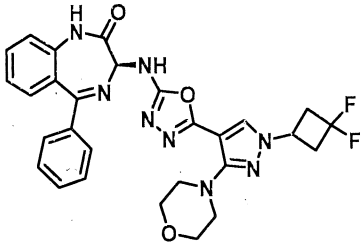
Ví dụ 506:



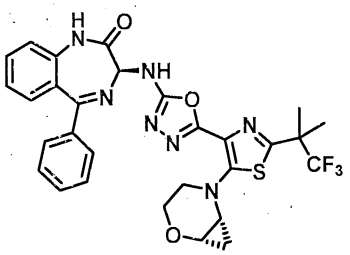
Ví dụ 507:



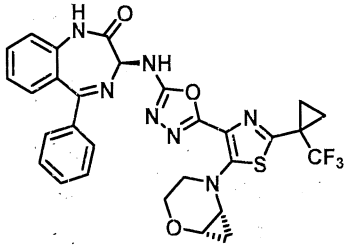
Ví dụ 508:



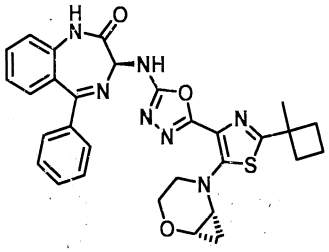
Ví dụ 509:



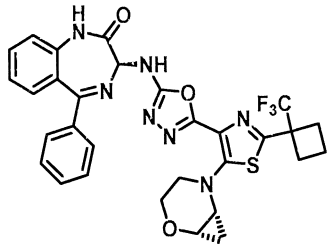
Ví dụ 510:



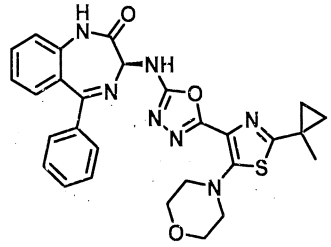
Ví dụ 511:



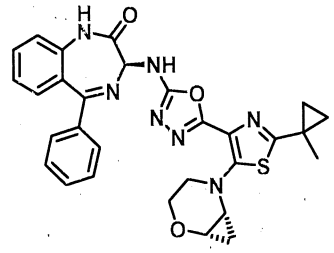
Ví dụ 512:



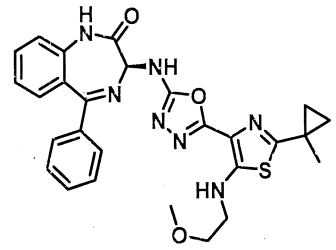
Ví dụ 513:



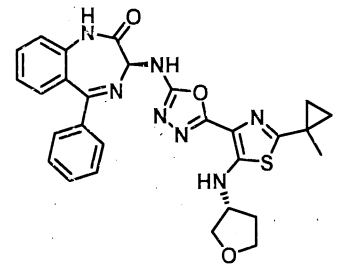
Ví dụ 514:



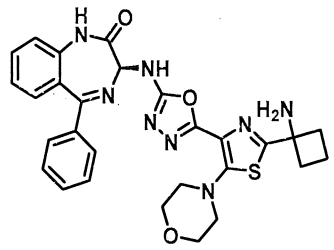
Ví dụ 515:



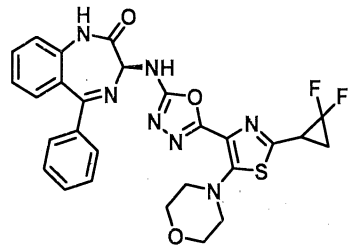
Ví dụ 516:



Ví dụ 517:



Ví dụ 518:



Các thử nghiệm

Các phương pháp với thử nghiệm RSV-A

Các tế bào HEp-2, (có nguồn gốc ban đầu từ các khối u phát triển ở những con chuột mới cai sữa được chiếu xạ-cấp cortison mà đã được tiêm mô ung thư biểu mô thanh quản lấy từ thanh quản của người nam 56 tuổi, nhưng sau đó phát hiện là không phân biệt được với các tế bào HeLa bằng phân tích PCR DNA), được sử dụng để nuôi cấy hệ gen A, RSV chuỗi "Dài". Các bình cầu được ủ RSV và các nguồn virut được thu gom khi hiệu ứng bệnh lý trên tế bào (CPE) là lớn hơn 90%. Các ngồn virut trong các môi trường sucroza 25% được làm đông lạnh nhanh bằng cách sử dụng nitơ lỏng để làm tăng cường độ ổn định của virut. Các độ chuẩn nguồn virut được định lượng bằng liều gây nhiễm trong môi trường nuôi cấy mô 50% ($TCID_{50}$) bằng cách sử dụng 8.000 tế bào trên giếng và các dung dịch virut pha loãng 3 lần trong đĩa 96 giếng, được nuôi cấy trong 4 ngày. Các độ chuẩn nguồn virut cũng được định lượng bằng thử nghiệm đơn vị tạo mảng, như mô tả trong bản mô tả này.

Theo sau việc thử nghiệm thông số mở rộng, thử nghiệm cuối được tiến hành như sau: Các tế bào HEp-2 được tạo mầm trong 60 giếng bên trong của tấm 96 giếng với mật độ 8.000 tế bào trong thể tích 50 µL bằng cách sử dụng Môi trường Sinh trưởng (DMEM không có phenol đỏ, L-Glut 1% , Penn 1% /Strep, các axit amin không thiết yếu 1%, FBS 10% được làm bất hoạt bằng nhiệt). Các dịch pha loãng 2 lần theo dãy của các hợp chất đối chứng và thử nghiệm được bổ sung vào các giếng với hai mẫu lặp có tổng thể tích là

25 µL. Sau đó nguồn virut được bổ sung vào các giếng với độ bội nhiễm (MOI) bằng 0,1 với thể tích 25 µL, như vậy tổng thể tích mỗi giếng là 100 µL. Giá trị MOI được tính bằng cách sử dụng PFU/mL, hoặc $TCID_{50}$ nếu không có sẵn. Mỗi đĩa 96 giếng có một cột đối chứng 6 giếng với các tế bào và virut nhưng không có hợp chất (đối chứng âm tính, CPE tối đa, cột với các tế bào nhưng không có hợp chất hoặc virut (đối chứng dương tính, CPE tối thiểu), và cột không có tế bào hoặc virut hoặc hợp chất (đối chứng chất phản ứng/tấm nền). Các giếng đối chứng nhưng không có virut được bổ sung 25uL môi trường phát triển nữa chứa lượng sucroza bằng với các giếng mà tiếp nhận nguồn virut để giữ các điều kiện môi trường và thể tích nhất quán. Các giếng bên ngoài của tấm này được nạp 125 µL môi trường giả (DMEM, Penn 1% /Strep) để đóng vai trò làm đệm bay hơi và nhiệt xung quanh các giếng thử nghiệm. Sau khi ủ 5 ngày, các đĩa này được đọc bằng cách sử dụng phần mềm ATPlite (50uL được thêm vào mỗi giếng), định lượng ATP (giá trị đo mức độ khỏe mạnh của tế bào) có mặt trong mỗi giếng. Các đĩa thử nghiệm được đọc bằng cách sử dụng phát quang kế Envision. Song song, độc tố tế bào được thử nghiệm trên một đĩa 96 giếng khác nữa được xử lý theo cách giống như vậy, nhưng thay thế 25 µL nguồn virut bằng 25 µL môi trường sinh trưởng. Các dữ liệu này được sử dụng để tính toán EC_{50} và CC_{50} của mỗi hợp chất (Bảng 2). Các khoảng giá trị EC_{50} là như sau: A < 0,4 µM; B 0,4-0,8 µM; C > 0,8 µM và các khoảng CC_{50} là như sau: A > 50µM; B 10-50µM; C < 10µM.

Bảng 2 Tóm tắt các hoạt tính của RSV-A

Ví dụ	RSV-A của người (chuỗi "dài") EC_{50}	CC_{50} ATPlite	Ví dụ	RSV-A của người (chuỗi "dài") EC_{50}	CC_{50} ATPlite
1	C	A	2	C	A
3	C	A	4	C	A
5	C	A	6	C	A
7a	B	A	7b	C	B
8	C	A	9	C	A
10a	B	A	10b	C	C
11	B	A	12	B	A
13	A	A	14	A	B
15	B	A	16	B	A
17	C	A	18	C	A
19	C	A	20	C	A
21	C	A	22	C	A

23	C	A	24	B	-
25	C	A	26	C	A
27	C	A	28	C	A
29	C	A	30	C	A
31	B	A	32	B	A
33	C	A	34	B	A
35	C	A	36	B	B
37	C	A	38	C	A
39	C	A	40	C	A
41	C	A	42	B	A
43	C	A	44	C	A
45	C	A	46	C	A
47	C	A	48	C	A
49	C	A	50	C	A
51	B	A	52	A	A
53	B	A	54	A	A
55	A	A	56	C	-
57	C	A	58	C	A
59	C	A	60	C	A
61	B	A	62	C	A
63	C	A	64	C	A
65	C	A	66	B	A
67	C	A	68	C	A
69	C	A	70	C	A
71	C	A	72	C	A
73	C	A	74	C	A
75	C	A	76	C	A
77	B	A	78	C	-
79	C	A	80	C	A
81	C	A	82	B	A
83	C	A	84	C	B
85	C	-	86	C	A
87	C	B	88	C	B
89	C	B	90	C	C
91	C	-	92	C	B
93	C	B	94	C	B
95	B	-	96	C	B
97	C	A	98	C	A
99	C	B	100	C	B
101	C	B	102	C	-
103	C	B	104	C	B
105	C	A	106	C	C
107	C	-	108	C	-
109	C	-	110	C	-
111	C	-	112	C	-
113	B	-	114	C	-
115	A	-	116	C	-
117	C	-	118	C	-
119	B	-	120	A	-

121	C	-	122	C	-
123	A	-	124a	A	-
124b	C	-	125a	A	-
125b	C	-	126a	A	-
126b	C	-	127	A	-
128	B	-	129	A	-
130	B	-	131	A	-
132	A	-	133	B	-
134	C	-	135	C	-
136	A	-	137	C	-
138	A	-	139	A	-
140	A	-	141	C	-
142	B	-	143	A	-
144	A	-	145	B	-
146	C	-	147	C	-
148	C	-	149	B	-
150	A	-	151	A	-
152	A	-	153	A	-
154	A	-	155	A	-
156	C	-	157	A	-
158	A	-	159	A	-
160	A	-	161	C	-
162	A	-	163	C	-
164	A	-	165	B	-
166	C	-	167	A	-
168	A	-	169	A	-
170	C	-	171	C	-
172	C	-	173	C	-
174	A	-	175	A	-
176	A	-	177	C	-
178	B	-	179	A	-
180	A	-	181	A	-
182	A	-	183	A	-
184	B	-	185	C	-
186	C	-	187	B	-
188	C	-	189	C	-
190	C	-	191	C	-
192	C	-	193	C	-
194	C	-	195	C	-
196	C	-	197	C	-
198	C	-	199	C	-
200	B	-	201	C	-
202	C	-	203	C	-
204	C	-	205	C	-
206	C	-	207	C	-
208	C	-	209	C	-
210	C	-	211	C	-
212	C	-	213	C	-
214	C	-	215	C	-

216	B	-	217	B	-
218	C	-	219	C	-
220	C	-	221	C	-
222	C	-	223	C	-
224	C	-	225	C	-
226	C	-	227	C	-
228	C	-	229	C	-
230	C	-	231	A	-
232	C	-	233	C	-
234	C	-	235	C	-
236	C	-	237	C	-
238	C	-	239	C	-
240	C	-	241	C	-
242	A	-	243	C	-
244	C	-	245	A	-
246	C	-	247	C	-
248	C	-	249	C	-
250	A	-	251	A	-
252	A	-	253	A	-
254	C	-	255	C	-
256	C	-	257	C	-
258	C	-	259	C	-
260	C	-	261	C	-
262	C	-	263	B	-
264	C	-	265	C	-
266	B	-	267	C	-
268	C	-	269	C	-
270	C	-	271	C	-
272	A	-	273	B	-
274	C	-	275	C	-
276	B	-	277	A	-
278	A	-	279	A	-
280	A	-	281	A	-
282	C	-	283	C	-
284	C	-	285	A	-
286	A	-	287	C	-
288	B	-	289	A	-
290	C	-	291	C	-
292	A	-	293	C	-
294	A	-	295	A	-
296	C	-	297	A	-
298	C	-	299	A	-
300	A	-	301	A	-
302	C	-	303	A	-
304	A	-	305	A	-
306	C	-	307	C	-
308	C	-	309	C	-
310	C	-	311	A	-
312	B	-	313	A	-

314	A	-	315	C	-
316	C	-	317	A	-
318	A	-	319	C	-
320	C	-	321	A	-
322	A	-	323	A	-
324	A	-	325	A	-
326	B	-	327	B	-
328	C	-	329	A	-
330	A	-	331	C	-
332	C	-	333	B	-
334	A	-	335	A	-
336	A	-	337	A	-
338	A	-	339	A	-
340	A	-	341	A	-
342	A	-	343	C	-
344	C	-	345	A	-
346	A	-	347	A	-
348	A	-	349	C	-
350	B	-	351	B	-
352	-	-	353	C	-
354	C	-	355a	A	-
355b	C	-	356	B	-
357	C	-	358	A	-
359	A	-	360	A	-
361	A	-	362	C	-
363	C	-	364	A	-
365	B	-	366	C	-
367	C	-	368	B	-
369	C	-	370	C	-
371	C	-	372	C	-
373	C	-	374	C	-
375	C	-	376	C	-
377	A	-	378	C	-
379	C	-	380	B	-
381	C	-	382	C	-
383	A	-	384	A	-
385	A	-	387	A	-
388	A	-	389	A	-
390	A	-	393	-	-
394	C	-	395	C	-
396	C	-	399	A	-
400	A	-	401	A	-
402	A	-	403	A	-
404	A	-	405	A	-
406	A	-	407	A	-
408	C	-	409	C	-
410	C	-	411	C	-
412	C	-	413	C	-
414	C	-	415	C	-

416	C	-	417	C	-
418	C	-	419	B	-
420	A	-	421	C	-
422	B	-	423	B	-
424	C	-	425	A	-
426	C	-	427	A	-
428	A	-	429	A	-
430	A	-	431	A	-
432	C	-	433	A	-
434	A	-	435	C	-
436	A	-	437	A	-
438	B	-	439	C	-
440	B	-	441	C	-
442	A	-	443	C	-
444	A	-	445	B	-
446	A	-	447	B	-
448	A	-	449	C	-
450	C	-	451	B	-
452	A	-	453	A	-
454	A	-	455	A	-
456	C	-	457	C	-
458	A	-	459	A	-
460	A	-	461	A	-
462	C	-	463	C	-
464	A	-	465	B	-
466	A	-	467	A	-
468	C	-	469	A	-
470	C	-	471	A	-
472	C	-	473	A	-
474	A	-	475	B	-
476	B	-	477	A	-
478	A	-	479	C	-
480	C	-	481	C	-
482	C	-	483	C	-
484	A	-	485	C	-
486	C	-	487	C	-
488	A	-	489	C	-
490	A	-			

Các phương pháp cho thử nghiệm RSV-B

Các tế bào HEp-2, (có nguồn gốc từ các khối u phát triển ở các chuột mới cai sữa được chiếu xạ-cấp cortison mà đã được tiêm mô ung thư biểu mô thanh quản lấy từ thanh quản của người nam 56 tuổi, nhưng sau đó phát hiện là không phân biệt được với các tế bào HeLa bằng phân tích PCR DNA), được sử dụng để nuôi cấy hệ gen B, giống 9320. Các bình cầu được ủ với RSV-B và các nguồn virut được thu gom khi tác dụng bệnh lý

trên tế bào (CPE) là lớn hơn 90%. Các ngồn virut trong các môi trường sucroza 25% được làm đông lạnh nhanh bằng cách sử dụng nitơ lỏng để làm tăng cường độ ổn định của virut. Các độ chuẩn nguồn virut được định lượng bằng liều gây nhiễm trong môi trường nuôi cấy mô 50% ($TCID_{50}$) bằng cách sử dụng 8.000 tế bào trên giếng và các dung dịch virut pha loãng 5 lần trong tấm 96 giếng, được nuôi cấy trong 4 ngày. Các độ chuẩn nguồn virut cũng được định lượng bằng thử nghiệm đơn vị tạo mảng, như mô tả trong bản mô tả này.

Thử nghiệm này được tiến hành như sau: Các tế bào A549 (có nguồn gốc ban đầu từ môi trường nuôi cấy mô lấy từ mô phổi bị ung thư biểu mô của người nam 58 tuổi) được tạo mầm vào 60 giếng bên trong của đĩa 96 giếng với mật độ 3.000 tế bào trên giếng với thể tích 50 µL sử dụng môi trường sinh trưởng A549 (F-12K Môi trường, Penn 1%/Strep, các axit amin không thiết yếu 1%, FBS được làm bất hoạt bằng nhiệt 10%). Các dịch pha loãng 2 lần theo dãy của các hợp chất đối chứng và hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào các giếng với hai mẫu lặp có tổng thể tích là 25 µL. Sau đó nguồn virut được bổ sung vào các giếng với độ bội nhiễm (MOI) bằng 0,5 với thể tích 25 µL, như vậy tổng thể tích mỗi giếng là 100 µL. Giá trị MOI được tính bằng cách sử dụng PFU/mL, hoặc TCID50 nếu không có sẵn. Mỗi đĩa 96 giếng có một cột đối chứng 6 giếng với các tế bào và virut nhưng không có hợp chất (đối chứng âm tính, CPE tối đa, cột với các tế bào nhưng không có hợp chất hoặc virut (đối chứng dương tính, CPE tối thiểu), và cột không có tế bào hoặc virut hoặc hợp chất (đối chứng chất phản ứng/tấm nền). Các giếng đối chứng nhưng không có virut được bổ sung 25uL môi trường phát triển nữa chứa lượng sucroza bằng với các giếng mà tiếp nhận nguồn virut để giữ các điều kiện môi trường và thể tích nhất quán. Các giếng bên ngoài của đĩa này được nạp 125 µL môi trường giả (DMEM, Penn 1%/Strep) để đóng vai trò làm đệm bay hơi và nhiệt xung quanh các giếng thử nghiệm. Sau khi ủ 6 ngày, các đĩa này được đọc bằng cách sử dụng phần mềm qPCR hoặc ATPlite (50uL được bổ sung vào mỗi giếng), định lượng ATP (giá trị đo mức độ khỏe mạnh của tế bào) có mặt trong mỗi giếng. Các đĩa thử nghiệm đã được xử lý với APTlite được đọc bằng cách sử dụng phát quang kế Envision. Các dữ liệu này được sử dụng để tính toán EC_{50} của mỗi hợp chất (Bảng 3). Các khoảng giá trị EC_{50} là như sau: A < 0,4 µM; B 0,4-0,8 µM; C > 0,8 µM.

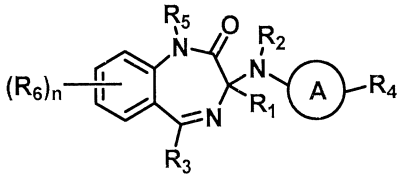
Bảng 3 Tóm tắt các hoạt tính của RSV-B

Ví dụ	RSV-B của người EC_{50}	Ví dụ	RSV-B của người EC_{50}
7a	C	95	C
108	C	120	B
123	B	124	A
125	B	127	A
129	A	131	A
136	A	139	A
144	A	153	A
155	A	158	A
160	A	168	A
169	A	175	B
179	A	224	A
242	A	245	B
250	A	251	A
252	A	253	A
263	B	268	B
269	B	272	A
276	C	277	A
278	A	300	A
303	A	304	A
322	A	334	A
336	A	338	A
339	A	340	A
341	A	351	B
355a	A	358	A
364	B	377	A
385	A	387	A
388	A	403	A
407	A	429	A

Trong khi sáng chế đã được thể hiện và mô tả cụ thể với sự tham khảo các phương án ưu tiên của nó, các chuyên gia trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các thay đổi khác nhau về dạng và các chi tiết có thể được thực hiện trong đó mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế mà được bao gồm bởi yêu cầu bảo hộ dưới đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

1) Hydro;
2) Halogen;
3) CN;
4) -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế; và
5) -C_1-C_8 alkyl-O-R_{11} tùy ý được thế;

R_2 và R_5 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

1) hydro; và
2) -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế;

A được chọn từ nhóm bao gồm:

1) Heteroaryl tùy ý được thế;
2) -C_3-C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế;
3) -C_3-C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế;
4) Aryl tùy ý được thế; và

R_3 là hydro hoặc R_{11};

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm:

1) -C_3-C_{12} xycloalkyl tùy ý được thế;
2) -C_3-C_{12} xycloalkenyl tùy ý được thế;
3) Heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế;
4) Aryl tùy ý được thế;
5) Heteroaryl tùy ý được thế;

6) Aryl-O- tùy ý được thế;

7) Heteroaryl-O tùy ý được thế;

8) Aryl-C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế; và

9) Heteroaryl-C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế;

mỗi R_6 độc lập được lựa chọn từ hydro, halogen, hydroxyl, hydroxyl được bảo vệ, xyano, amino, amino được bảo vệ, nitro, -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế, -C_1-C_8 ankoxy tùy ý được thế, -NHC_1-C_8 alkyl tùy ý được thế, -S-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, -SO_2-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, -SO_2-NH-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, -NH-SO_2-(-C_1-C_8 alkyl) tùy ý được thế, -CO_2R_{12}, -$NR_{13}R_{14}$ và -CO-$NR_{13}R_{14}$;

R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

1) -C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế;

2) -C_2-C_8 alkenyl tùy ý được thế;

3) -C_2-C_8 alkynyl tùy ý được thế;

4) -C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế;

5) -C_3-C_8 xycloalkenyl tùy ý được thế;

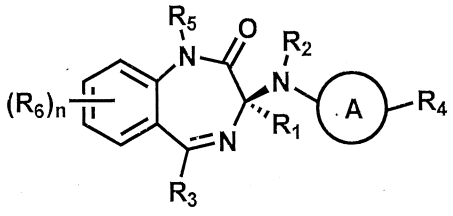
6) Heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế;

7) Aryl tùy ý được thế; và

8) Heteroaryl tùy ý được thế;

R_{13} và R_{14} mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, -C_1-C_8-alkyl tùy ý được thế, -C_2-C_8-alkenyl tùy ý được thế, -C_2-C_8-alkynyl tùy ý được thế; -C_3-C_8-xycloalkyl tùy ý được thế, -C(O)R_{12}, -$S(O)_2R_{12}$, và -$S(O)_2NHR_{12}$, và -C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế; cách khác, R_{13} và R_{14} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng; và n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

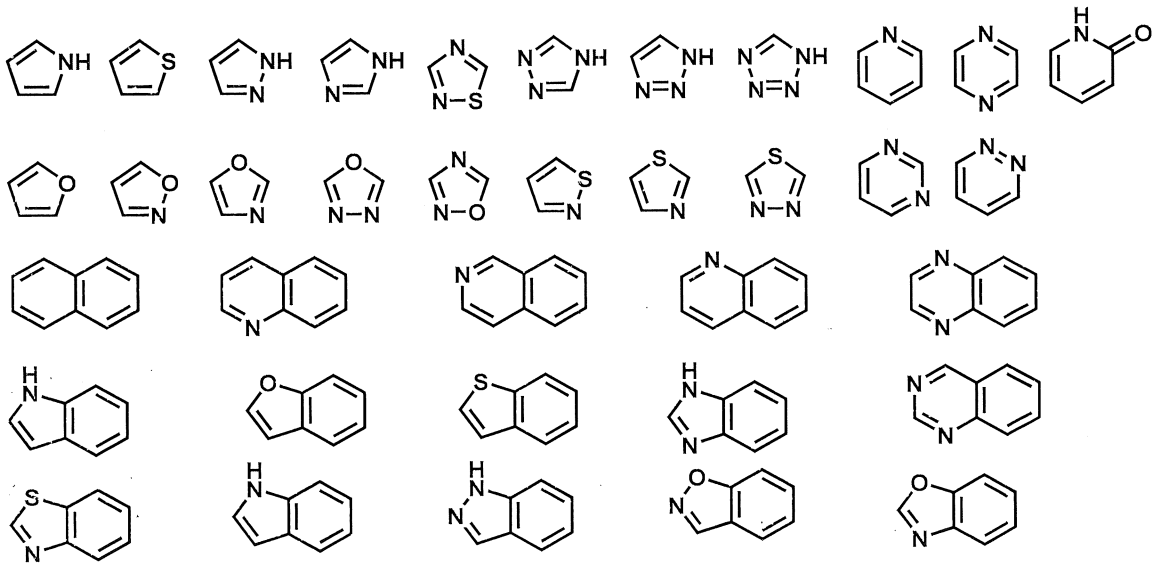
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc muối dược dụng của nó.

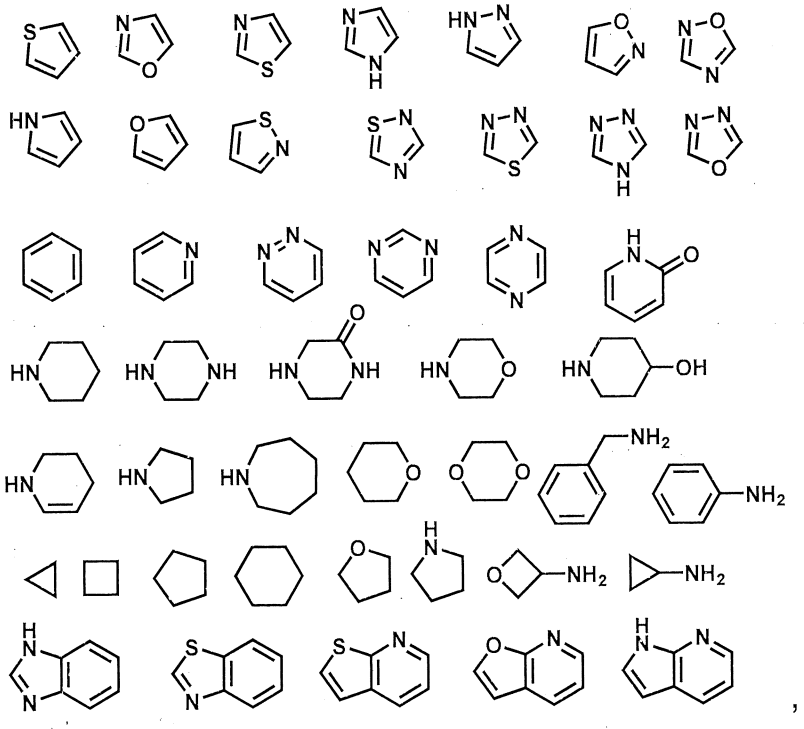
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A được chọn từ một trong các nhóm sau bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro:



,

trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm được thể hiện ở trên tùy ý được thế nếu có thể.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 được chọn từ một trong các nhóm sau bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro:



,

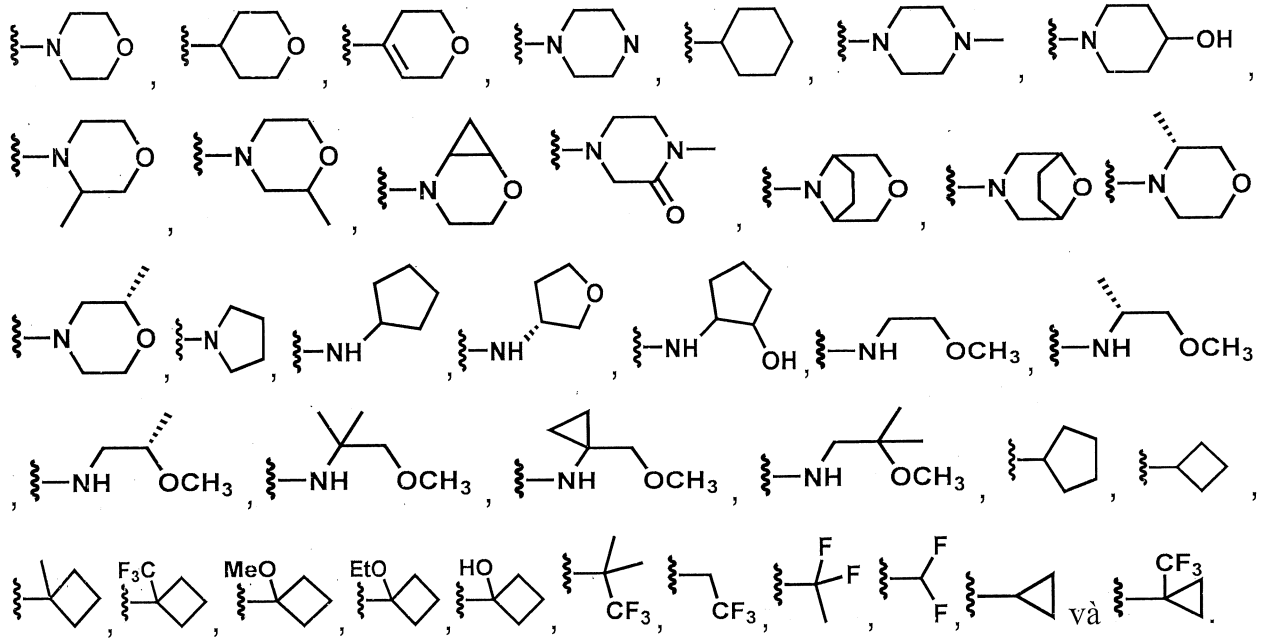
trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm được thể hiện ở trên tùy ý được thế nếu có thể.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế dưới đây:

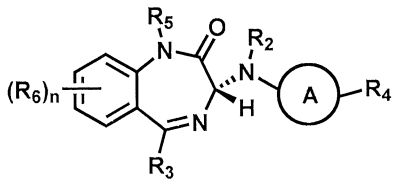
halo, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NH_2$, -OH, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, -NH-(C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế, -NH-(C_1-C_6)alkyl-(C_1-C_6)alkoxy tùy ý được thế, $-SO_2$-(C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, $-SO_2$-NH-(C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, -NH-SO_2-(C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -C_1-C_8-alkyl tùy ý được thế, -C_1-C_8-alkenyl tùy ý được thế, -C_3-C_8-xycloalkyl tùy ý được thế, -C_3-C_8-xycloalkenyl tùy ý được thế, và -C_1-C_8-alkoxy tùy ý được thế.

6. Hợp chất theo điểm 1 trong đó R_4 tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế dưới đây:

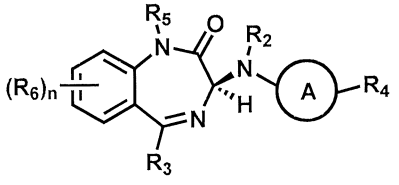
CH_3, CN, flo, clo, CH_3O-, $CH_3C(O)$-, CH_3OCH_2-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, $-CF_3$, CF_3O-,



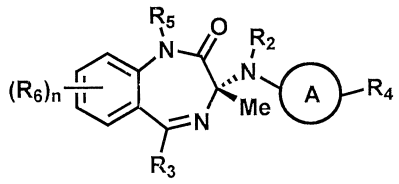
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IIa-1), (IIa-2), (IIb-1), hoặc (IIb-2) hoặc muối dược dụng của chúng,



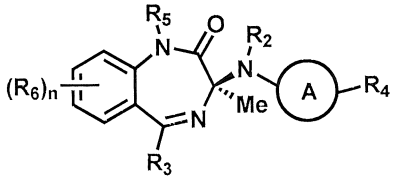
(IIa-1)



(IIb-1)



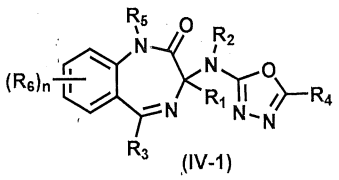
(IIa-2)



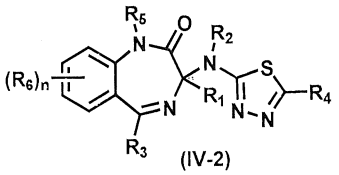
(IIb-2)

trong đó R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, n và A được định nghĩa như trong điểm 1.

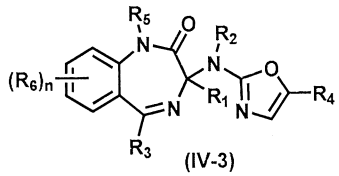
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV-1), (IV-2), (IV-3) hoặc (IV-4) hoặc muối dược dụng của chúng,



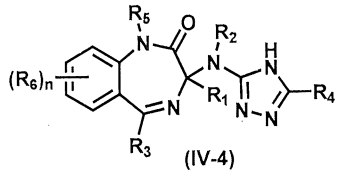
(IV-1)



(IV-2)



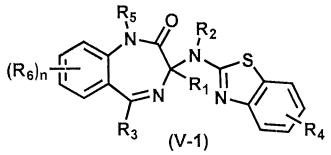
(IV-3)



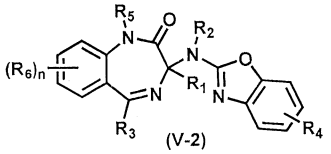
(IV-4)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, và n được định nghĩa như trong điểm 1.

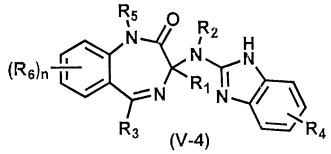
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (V-1), (V-2), (V-3), hoặc (V-4),



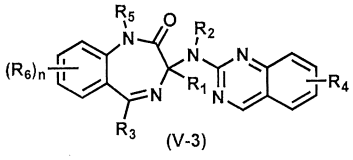
(V-1)



(V-2)



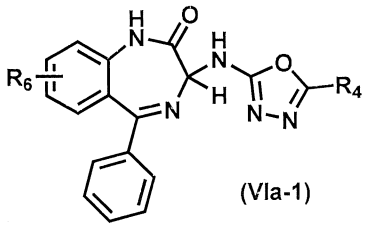
(V-4)

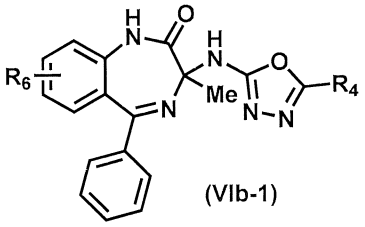


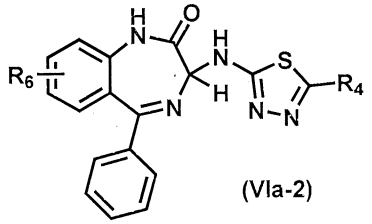
(V-3)

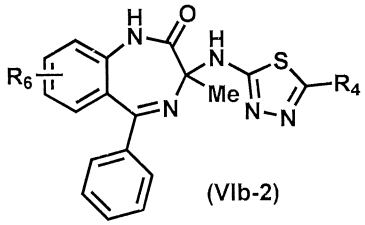
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, và n được định nghĩa như trong điểm 1.

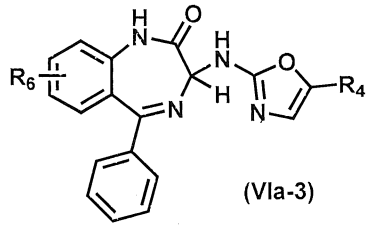
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức là một trong các công thức (VIa-1) đến (VIb-8),

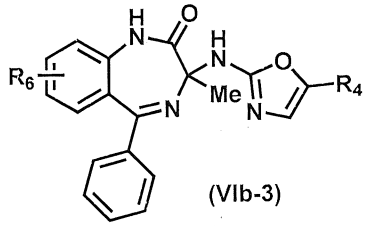

(VIa-1)

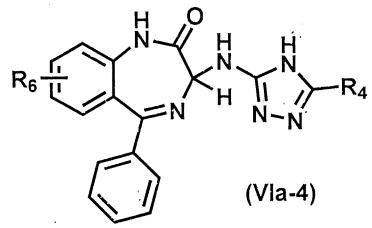

(VIb-1)

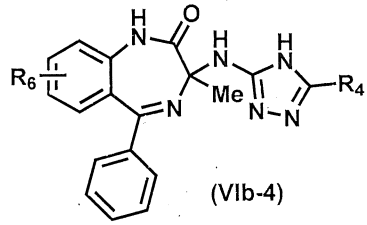

(VIa-2)

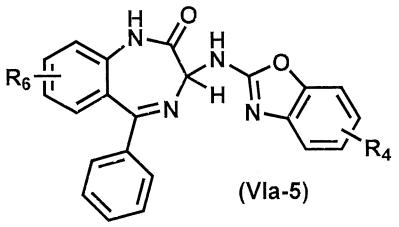

(VIb-2)

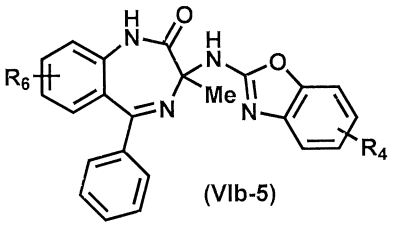

(VIa-3)

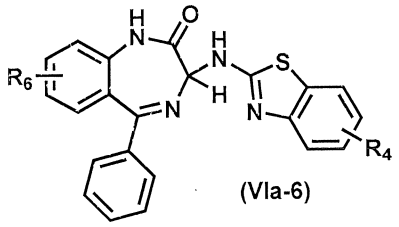

(VIb-3)

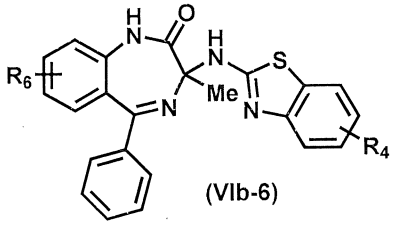

(VIa-4)

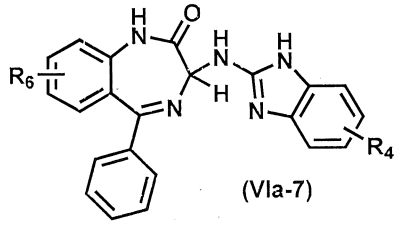

(VIb-4)

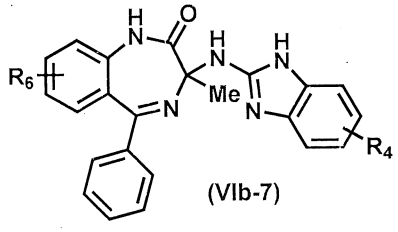

(VIa-5)

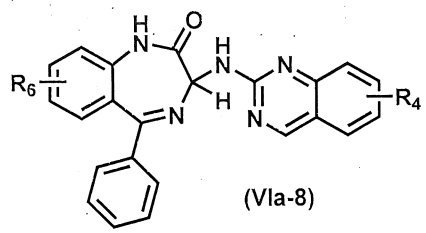

(VIb-5)

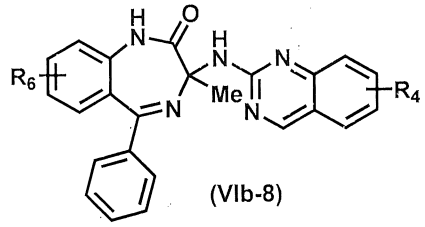

(VIa-6)


(VIb-6)


(VIa-7)


(VIb-7)


(VIa-8)

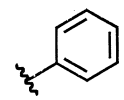
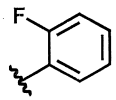
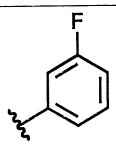
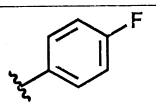
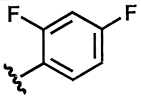
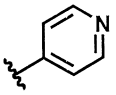
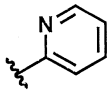
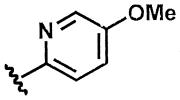
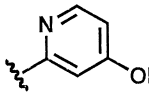

(VIb-8)

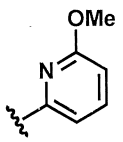
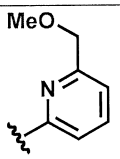
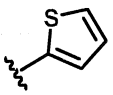
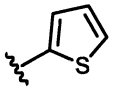
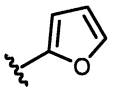
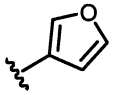
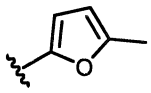
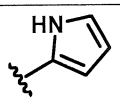
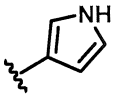
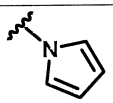
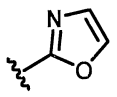
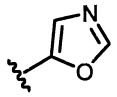
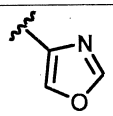
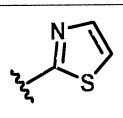
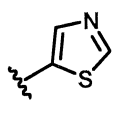
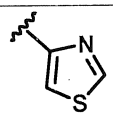
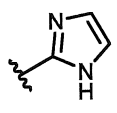
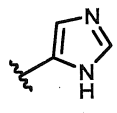
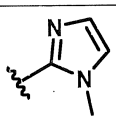
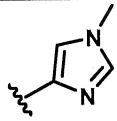
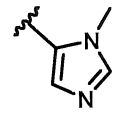
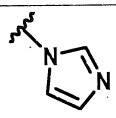
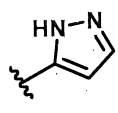
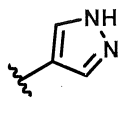
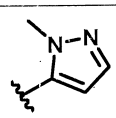
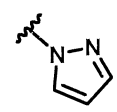
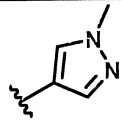
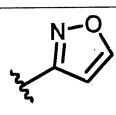
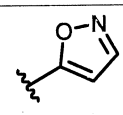
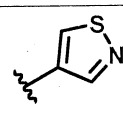
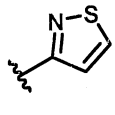
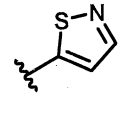
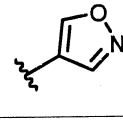
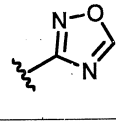
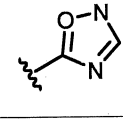
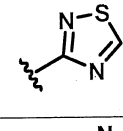
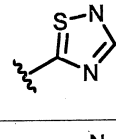
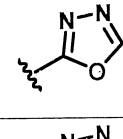
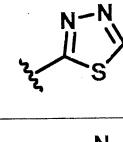
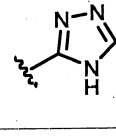
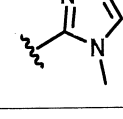
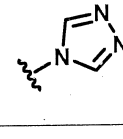
hoặc muối dược dụng của chúng,

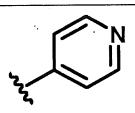
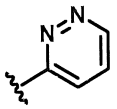
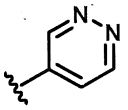
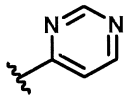
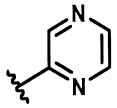
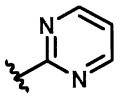
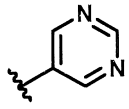
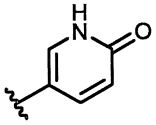
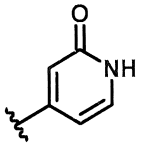
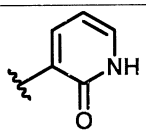
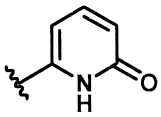
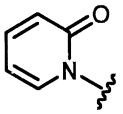
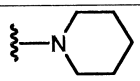
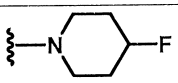
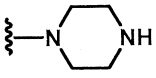
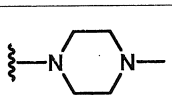
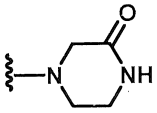
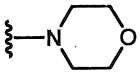
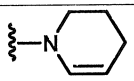
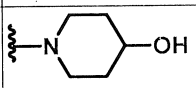
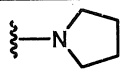
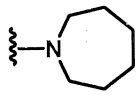
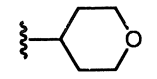
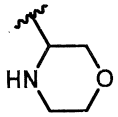
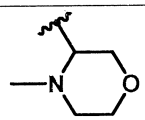
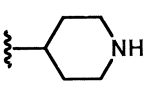
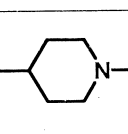
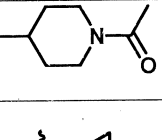
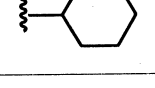
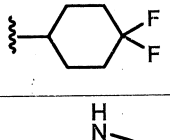
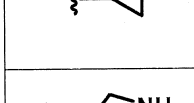
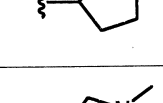
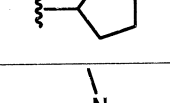
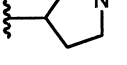
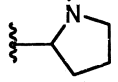
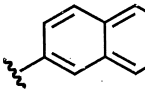
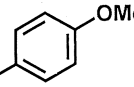
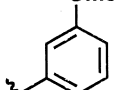
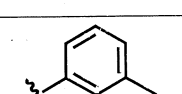
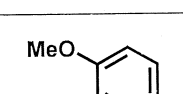
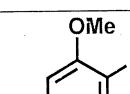
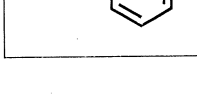
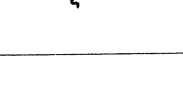
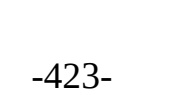
trong đó

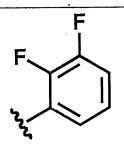
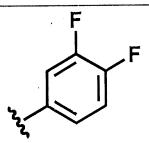
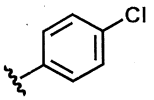
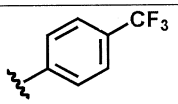
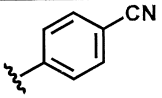
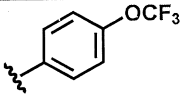
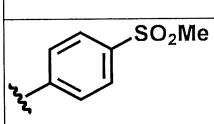
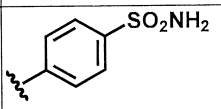
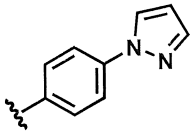
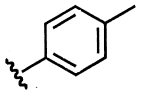
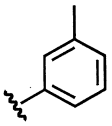
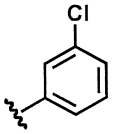
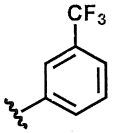
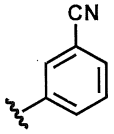
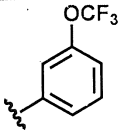
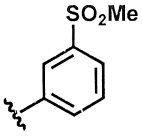
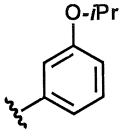
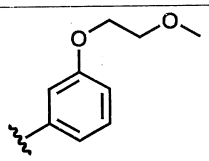
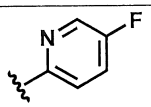
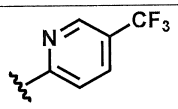
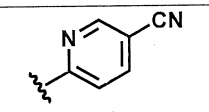
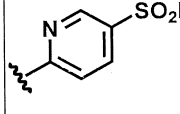
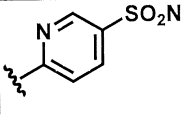
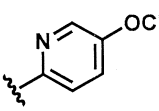
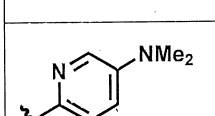
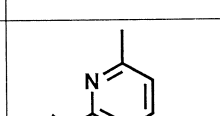
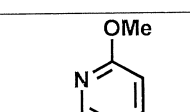
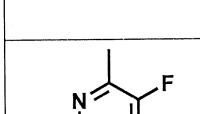
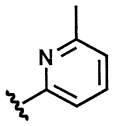
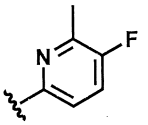
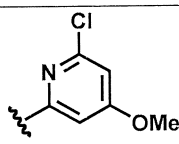
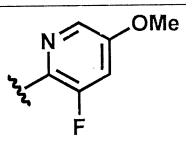
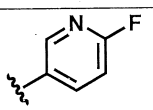
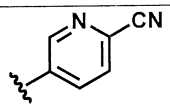
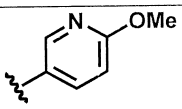
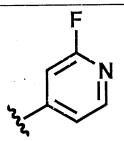
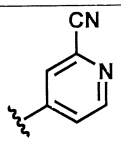
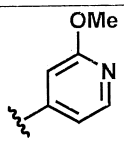
R_4 và R_6 được định nghĩa như trong điểm 1.

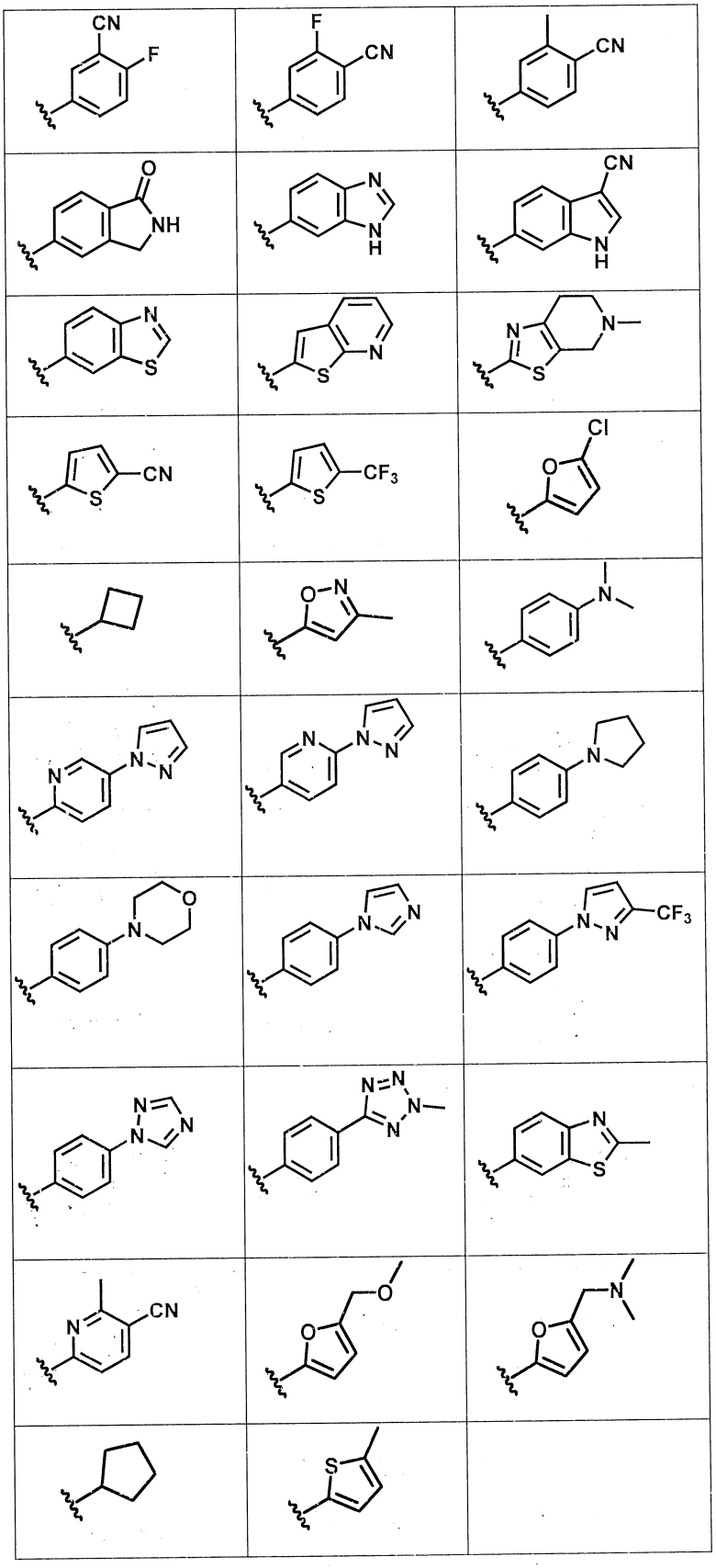
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_4 được chọn từ các nhóm được nêu trong bảng dưới đây, mỗi nhóm trong bảng này tùy ý được thế:

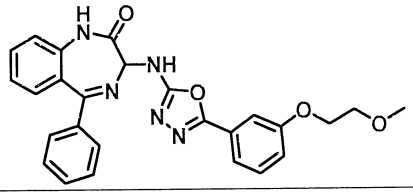
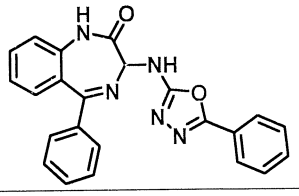
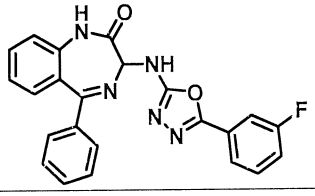
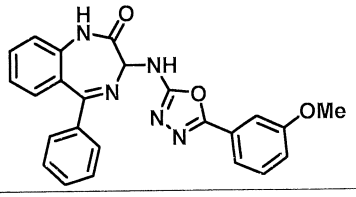
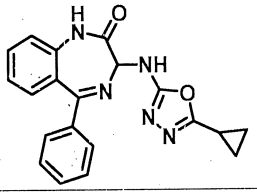
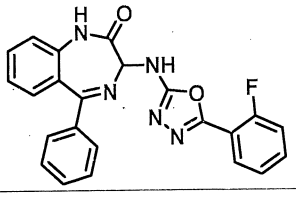
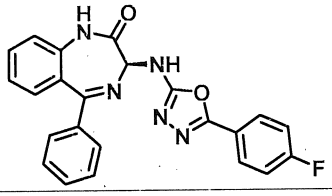
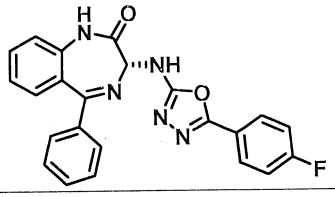
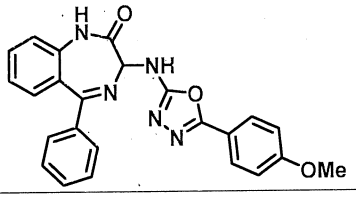
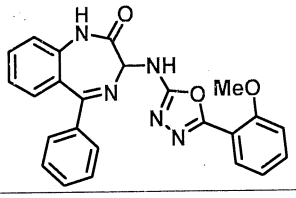
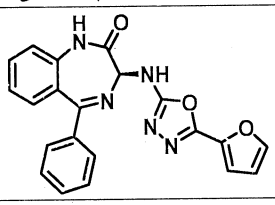
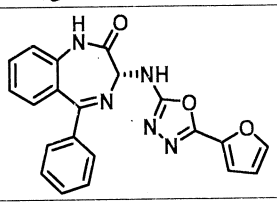
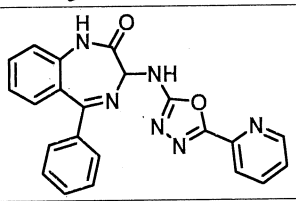
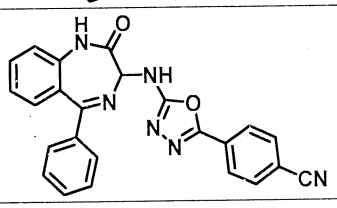
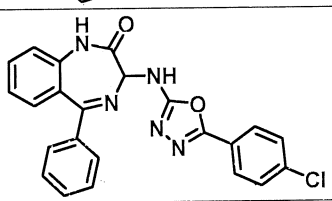
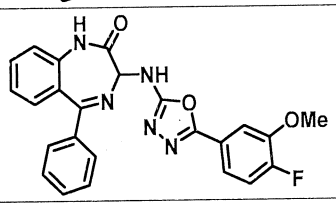
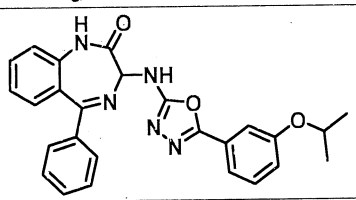
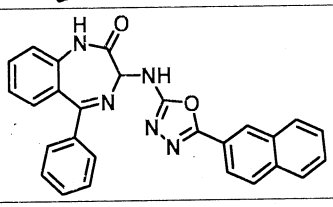
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

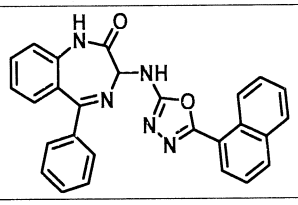
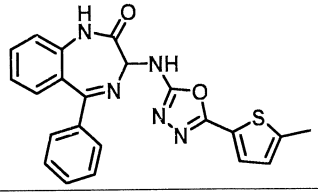
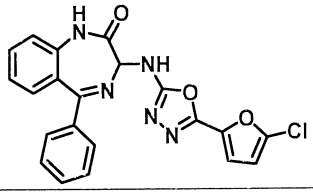
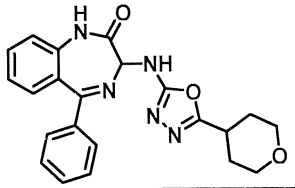
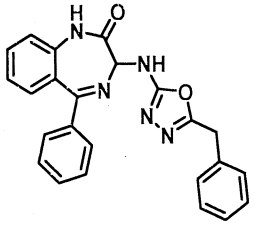
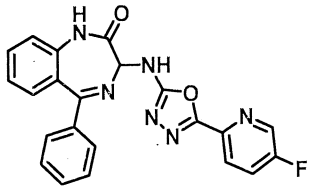
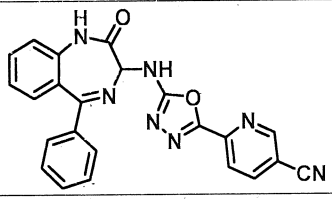
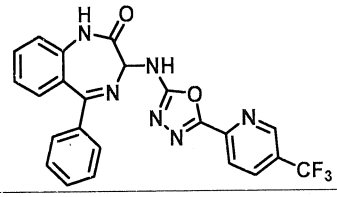
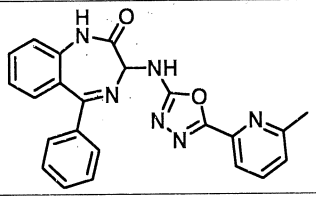
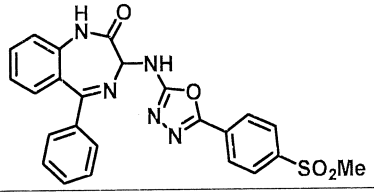
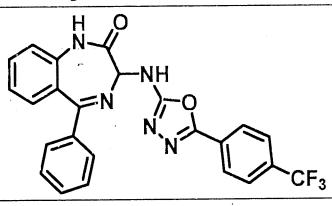
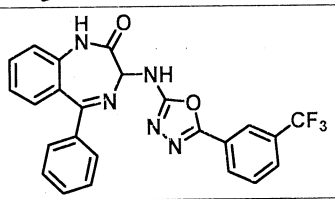
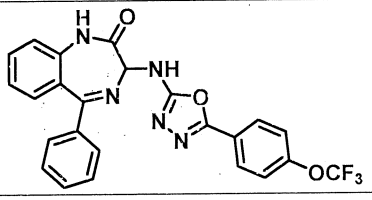
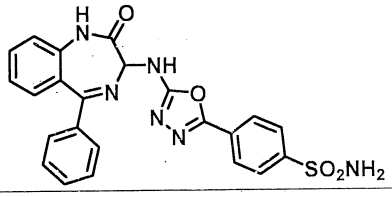
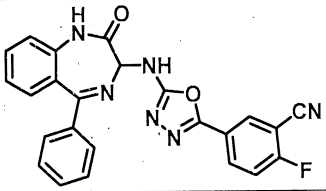
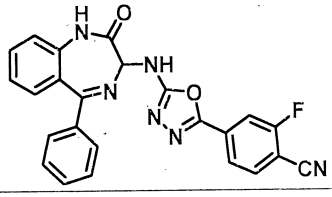
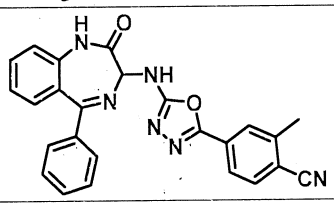
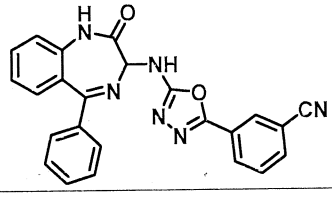
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

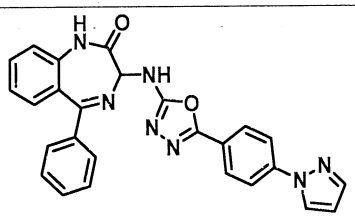
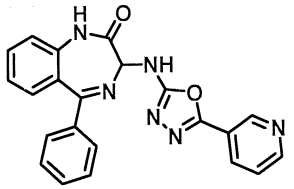
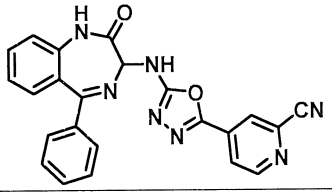
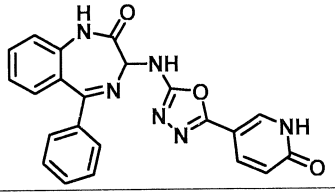
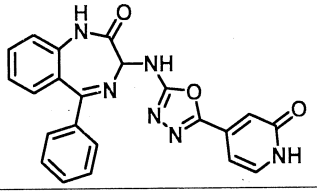
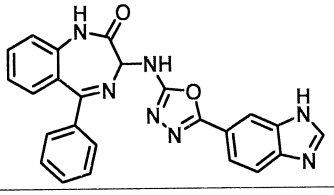
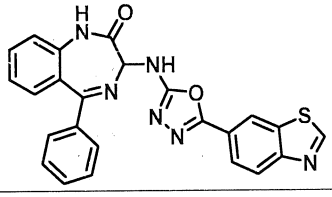
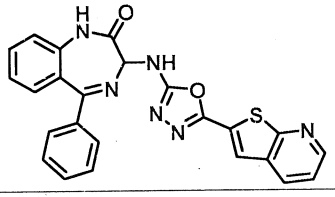
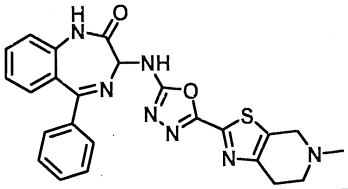
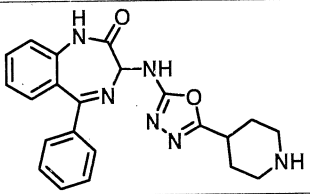
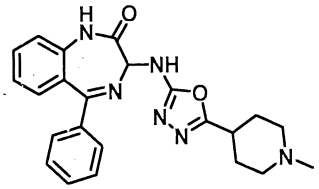
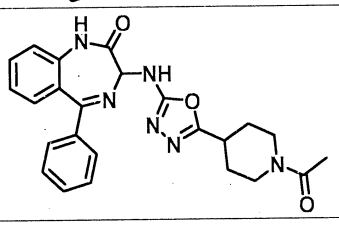
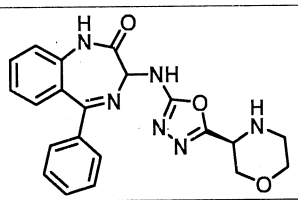
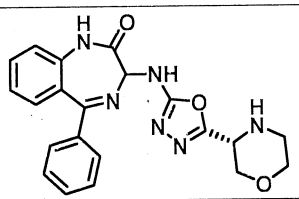
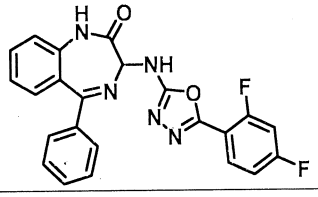
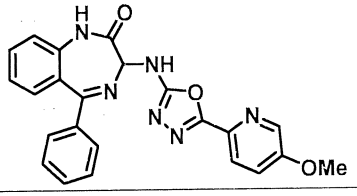
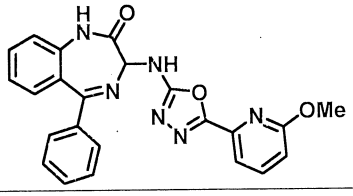
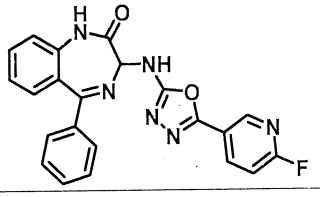
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

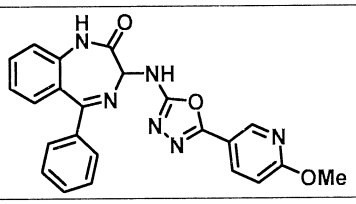
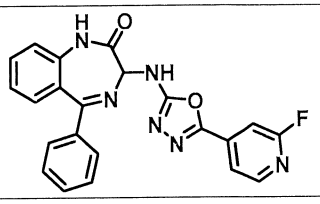
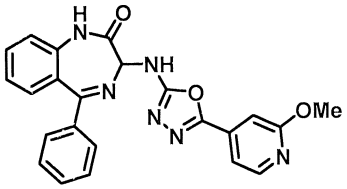
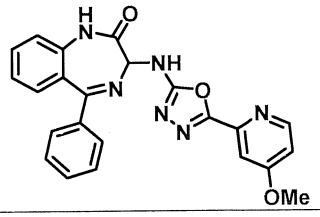
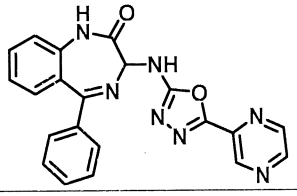
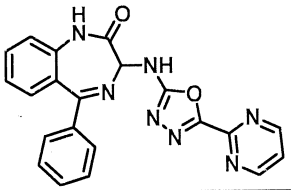
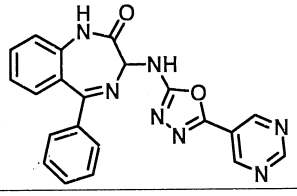
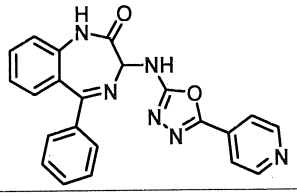
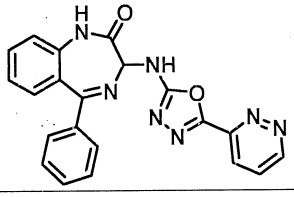
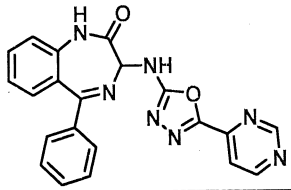
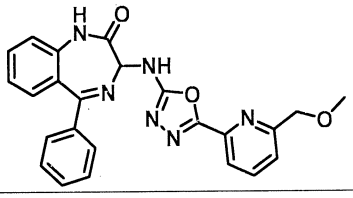
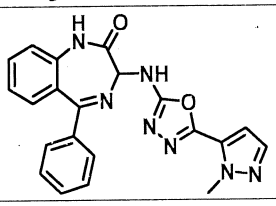
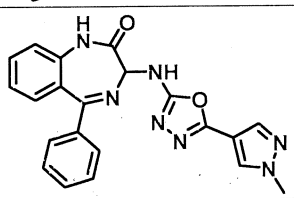
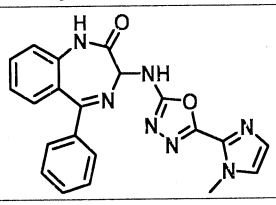
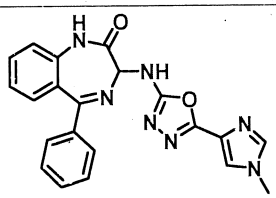
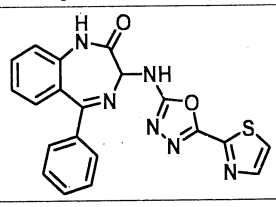
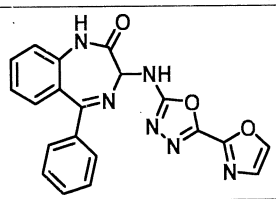
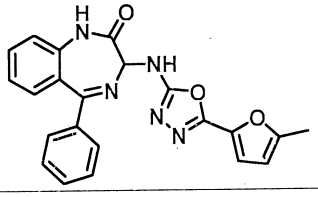


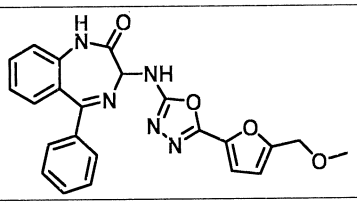
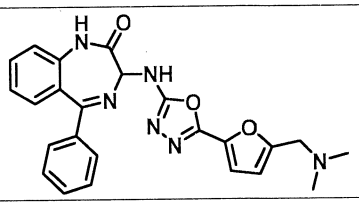
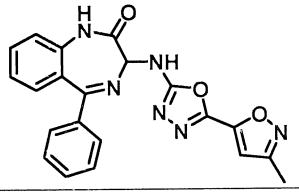
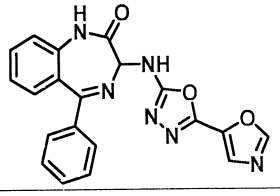
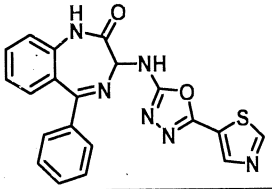
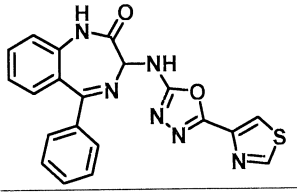
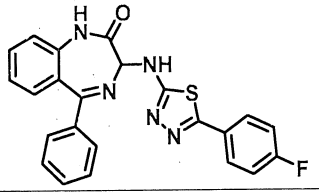
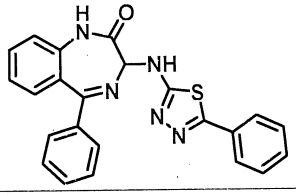
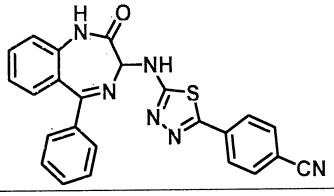
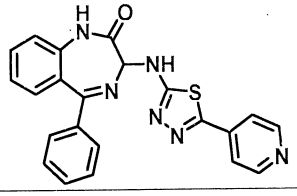
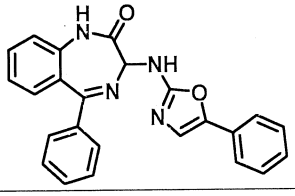
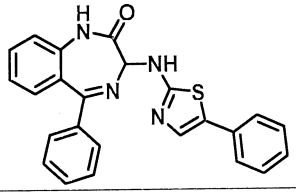
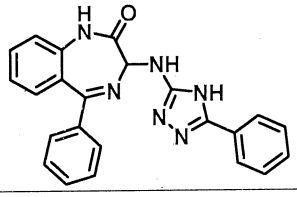
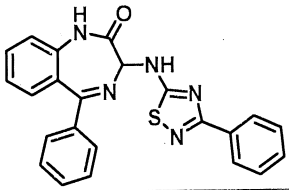
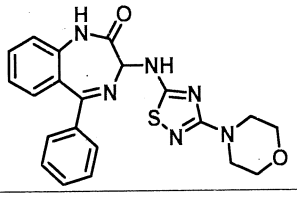
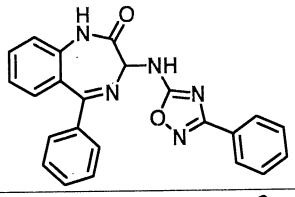
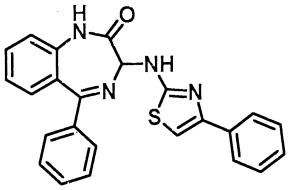
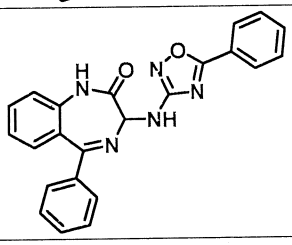
12. Hợp chất được chọn từ các hợp chất được nêu dưới đây hoặc muối dược dụng của nó:

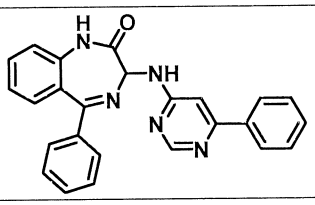
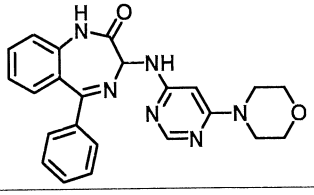
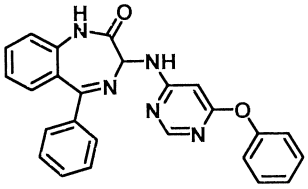
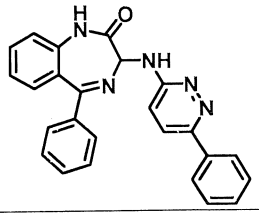
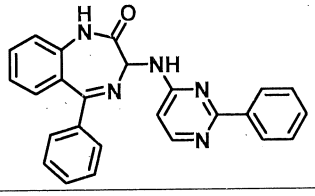
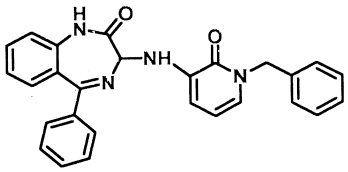
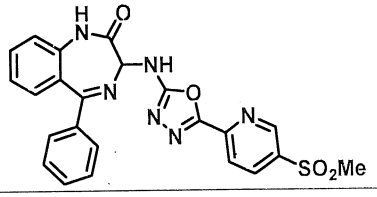
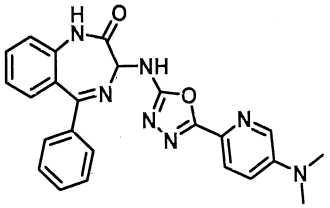
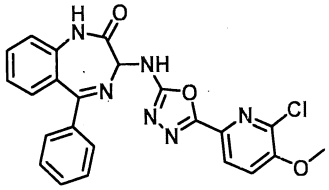
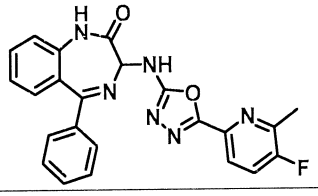
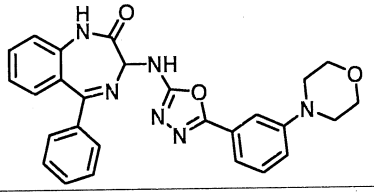
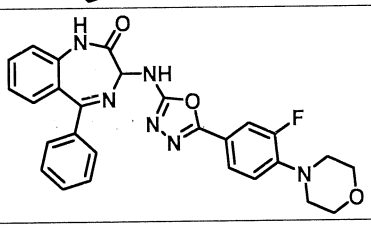
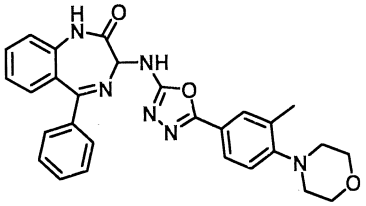
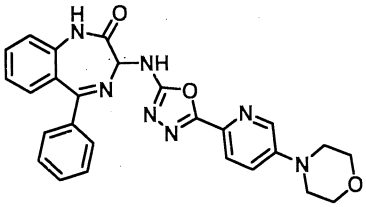
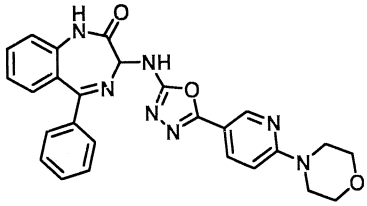
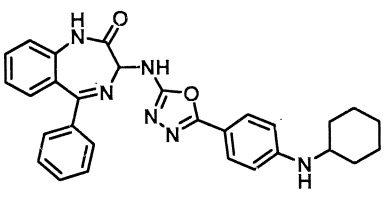
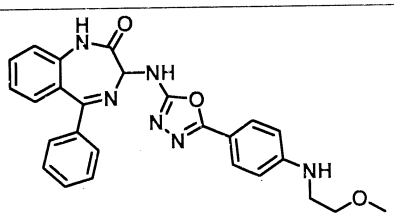
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
1		2	
3		4	
5		6	
7a		7b	
8		9	
10a		10b	
11		12	
13		14	
15		16	

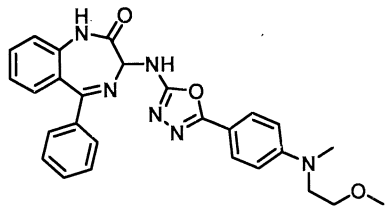
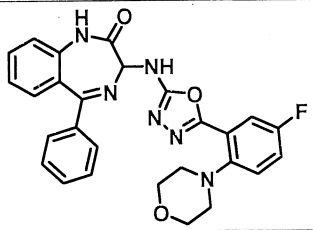
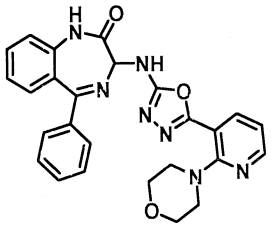
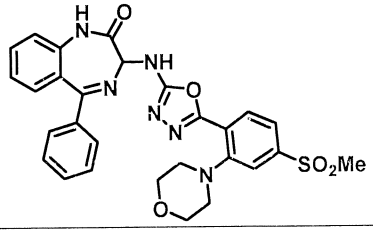
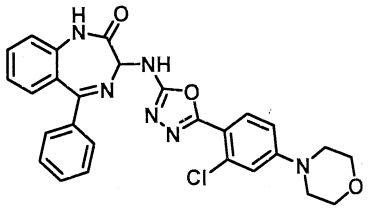
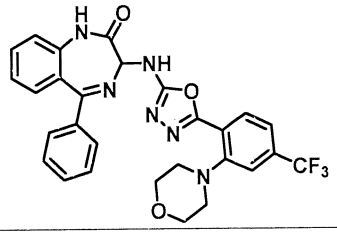
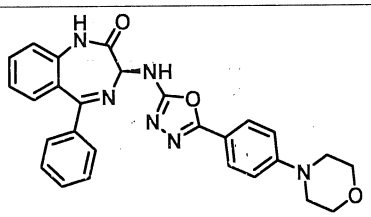
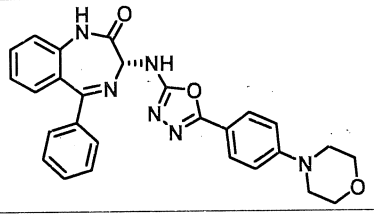
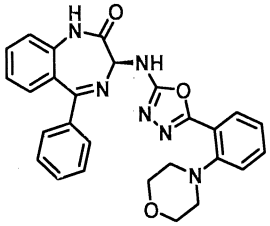
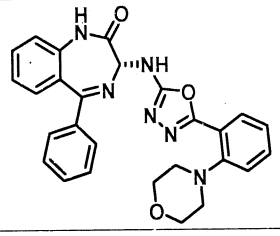
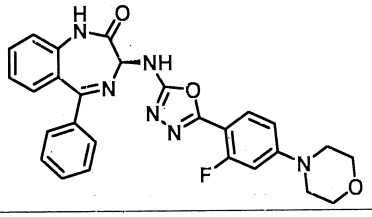
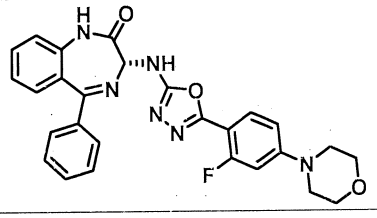
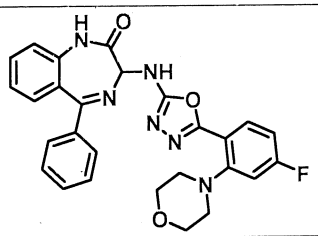
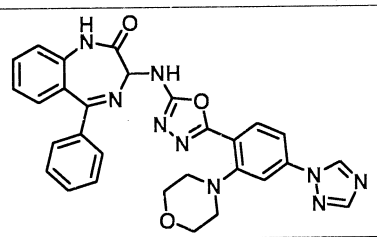
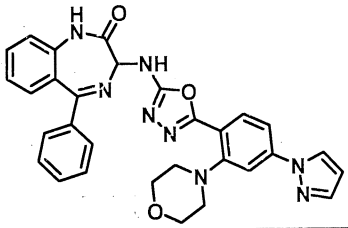
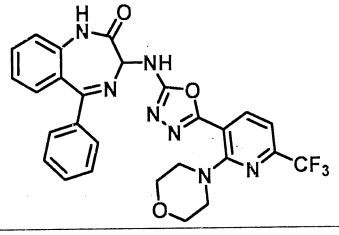
17		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

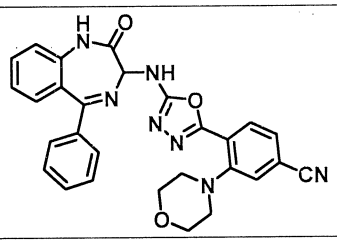
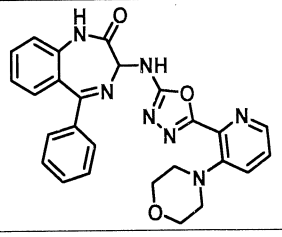
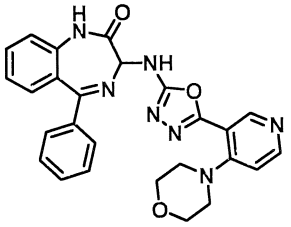
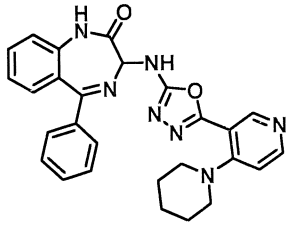
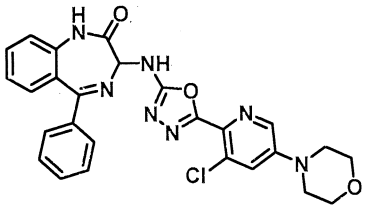
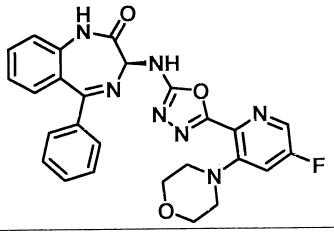
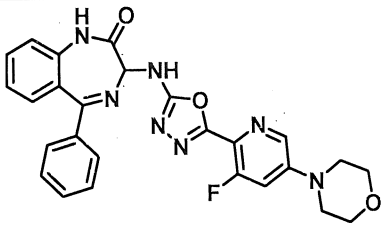
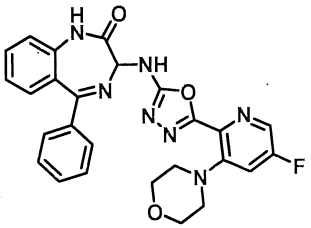
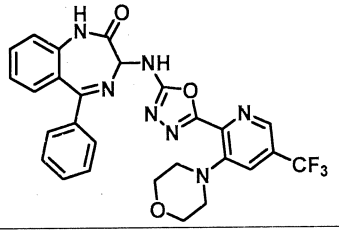
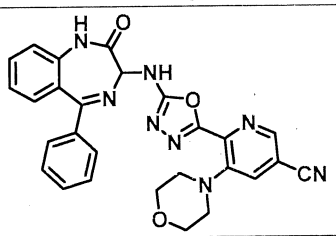
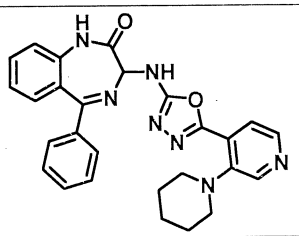
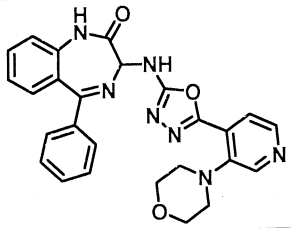
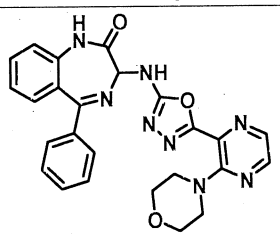
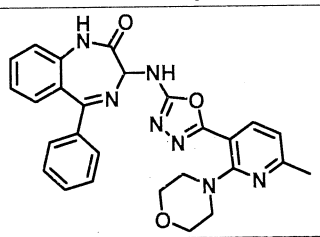
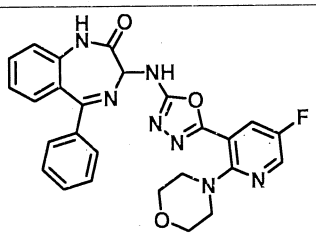
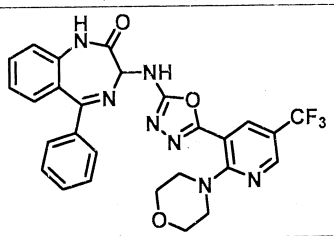
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	

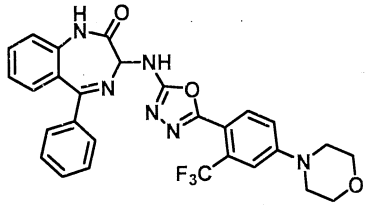
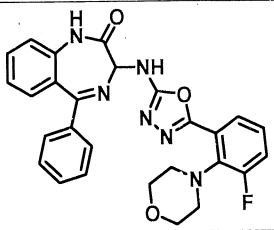
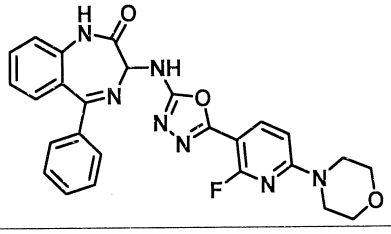
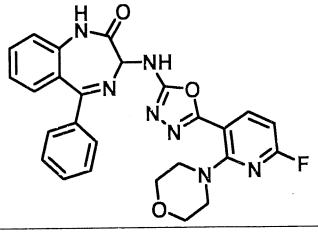
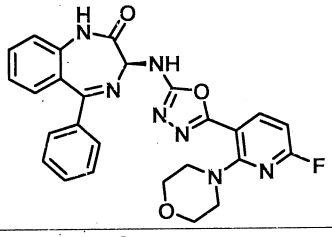
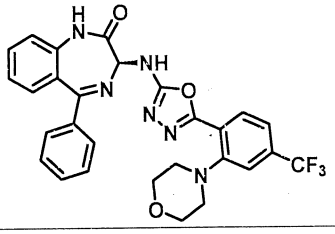
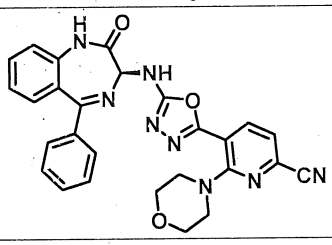
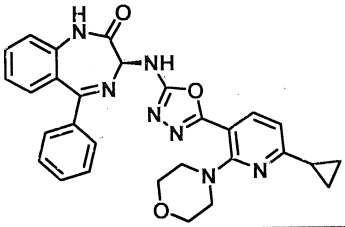
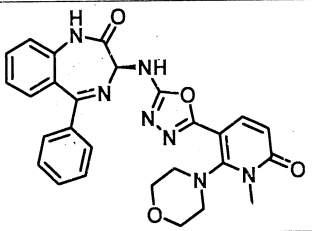
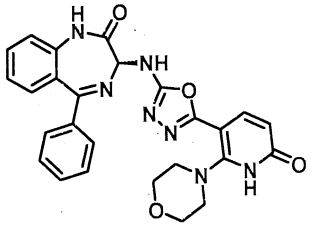
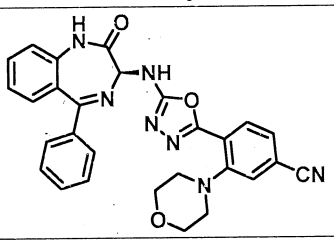
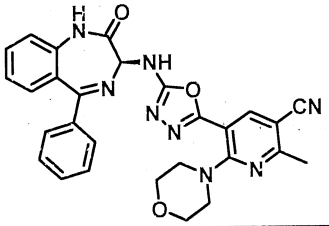
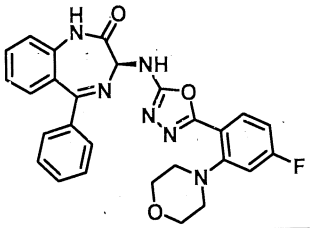
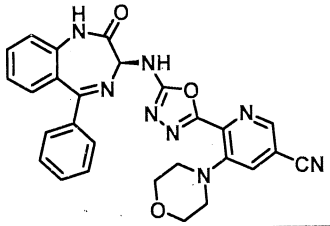
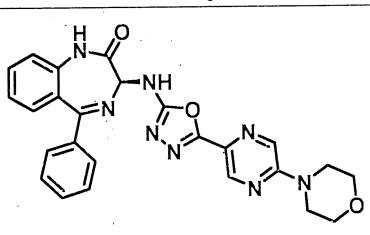
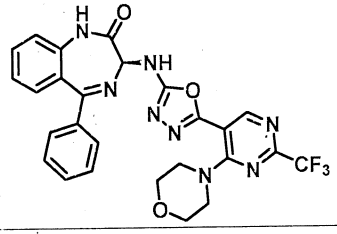
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	

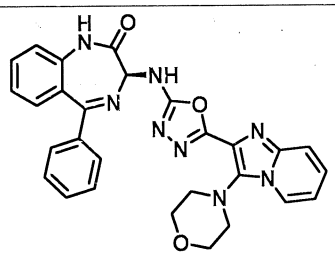
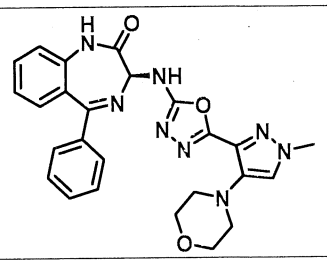
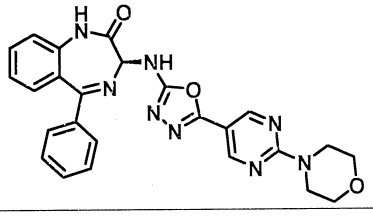
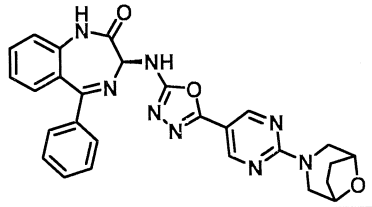
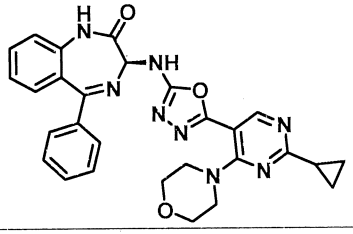
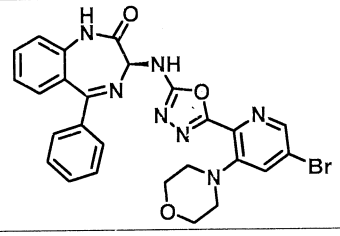
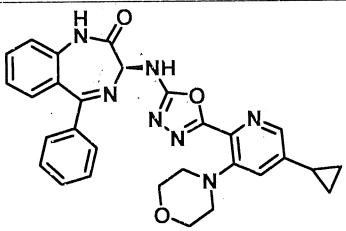
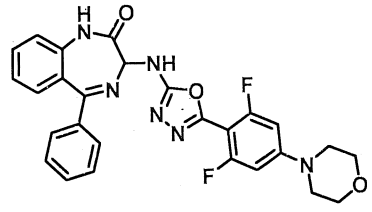
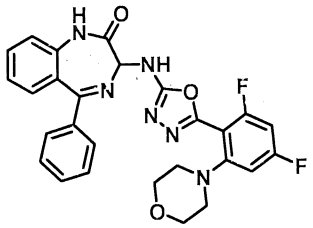
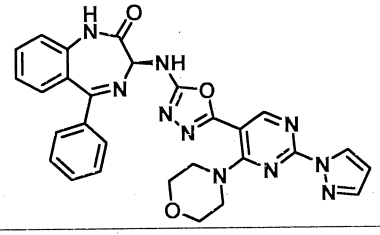
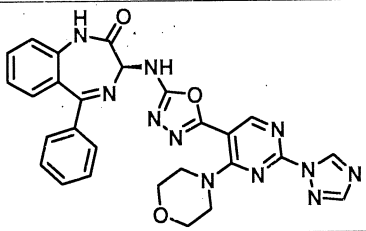
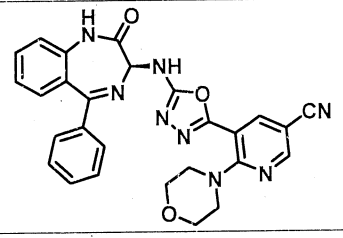
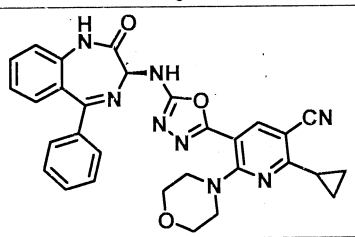
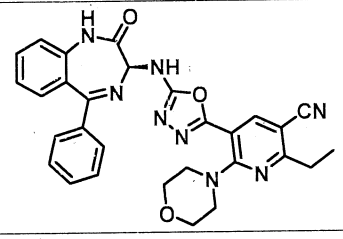
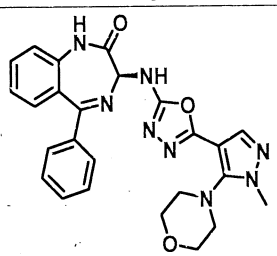
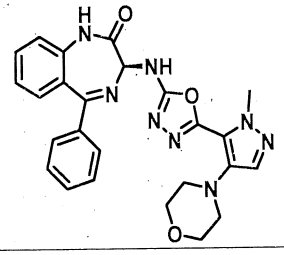
72		73	
74		75	
76		77	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	
88		89	
90		91	

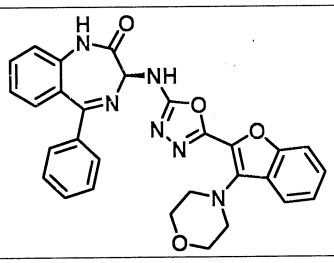
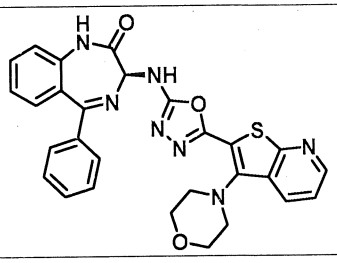
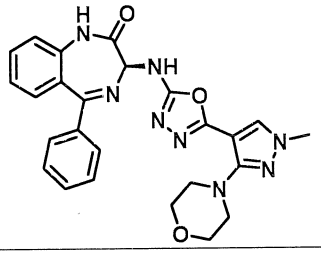
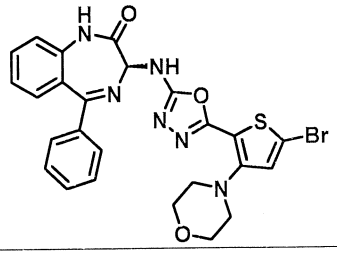
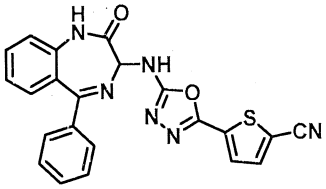
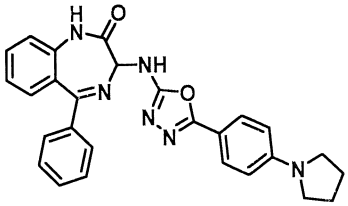
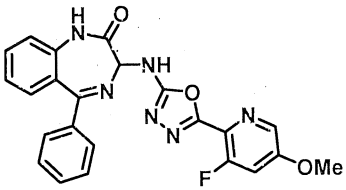
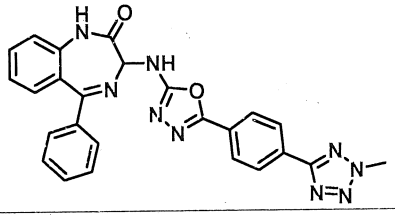
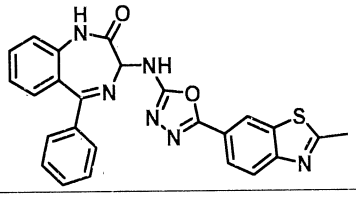
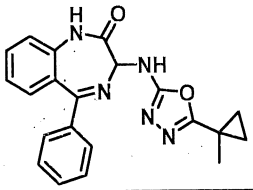
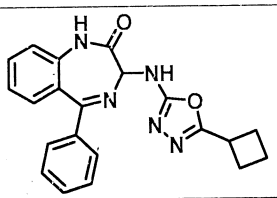
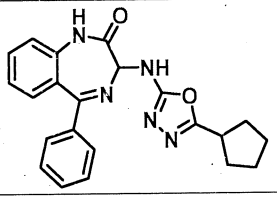
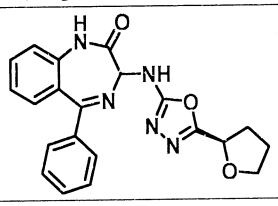
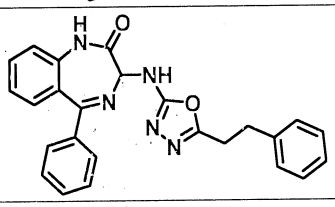
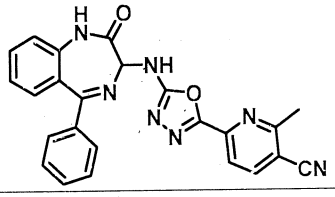
92		93	
94		95	
96		97	
		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	

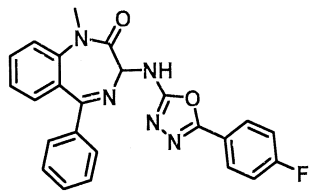
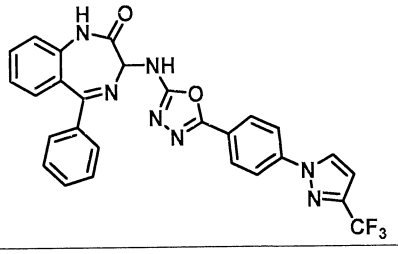
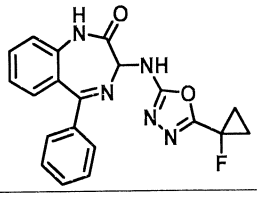
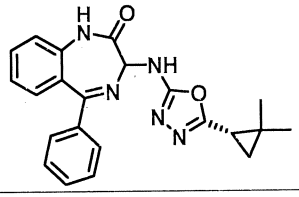
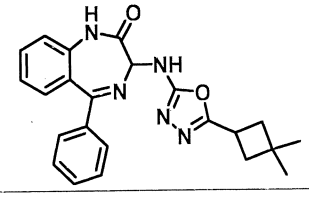
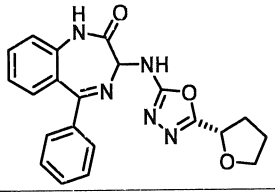
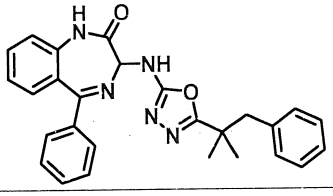
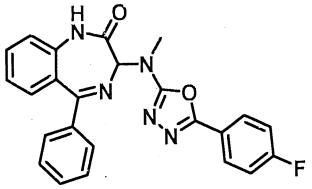
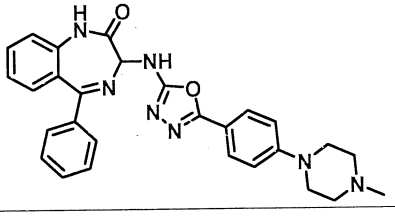
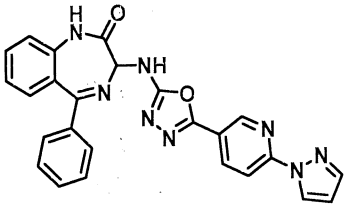
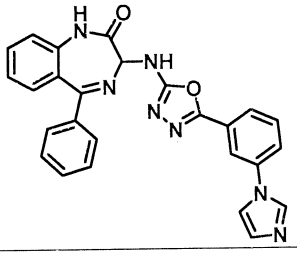
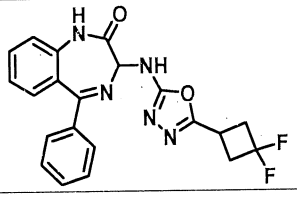
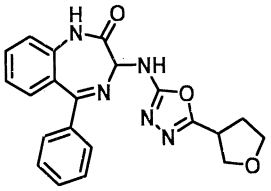
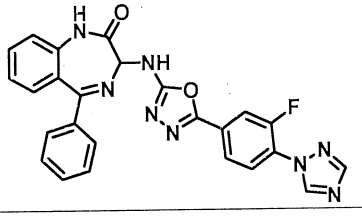
118		119	
120		121	
122		123	
124a		124b	
125a		125b	
126a		126b	
127		128	
129		130	

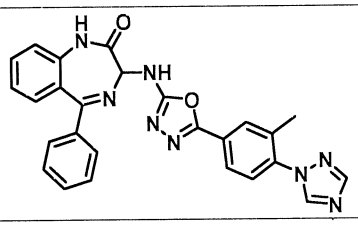
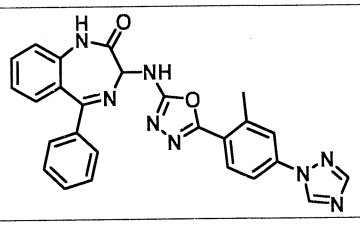
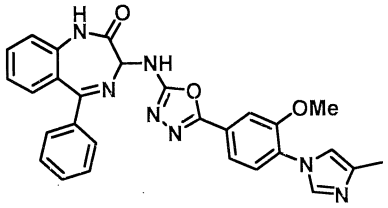
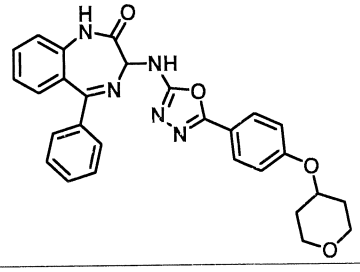
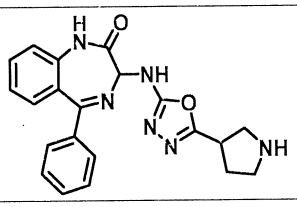
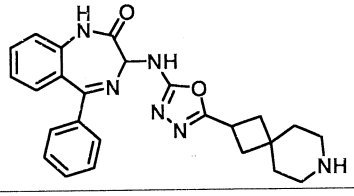
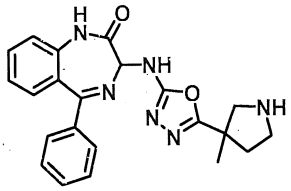
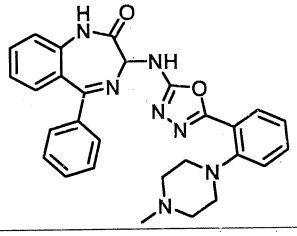
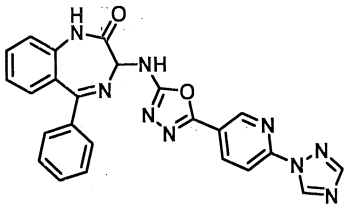
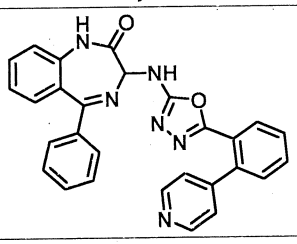
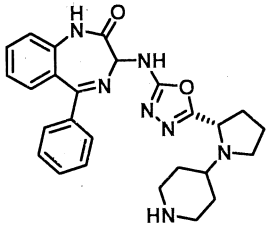
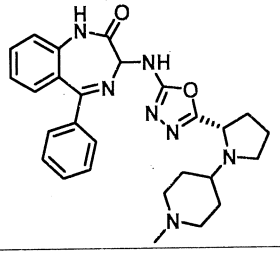
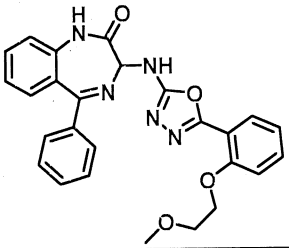
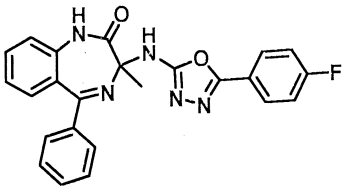
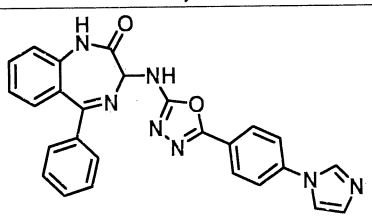
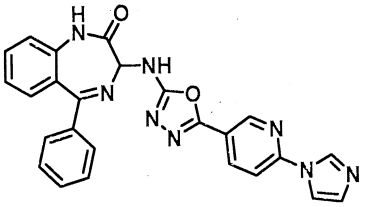
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

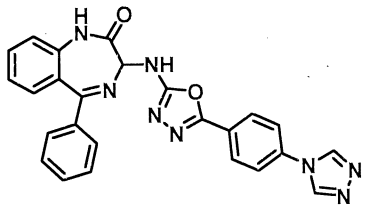
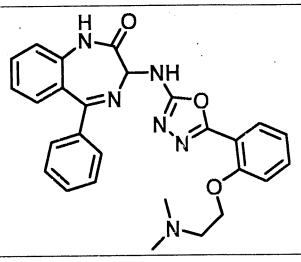
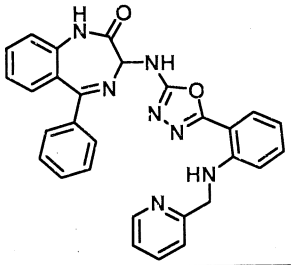
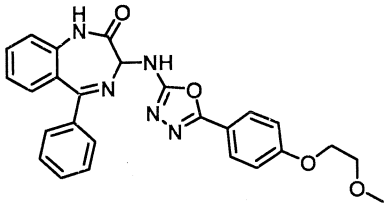
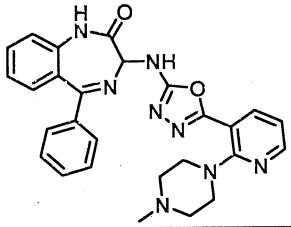
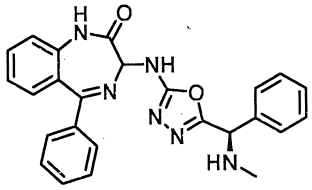
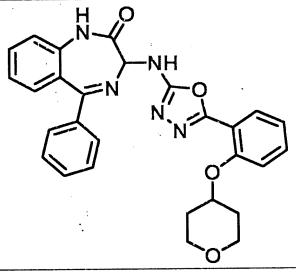
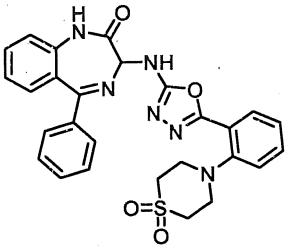
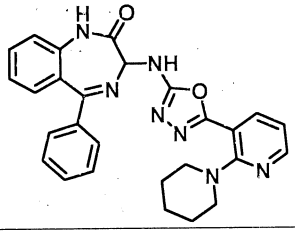
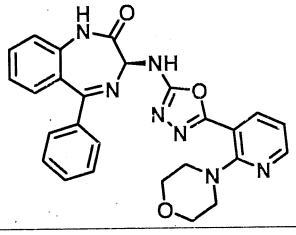
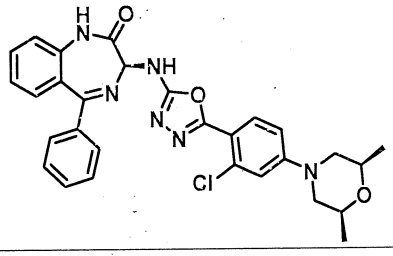
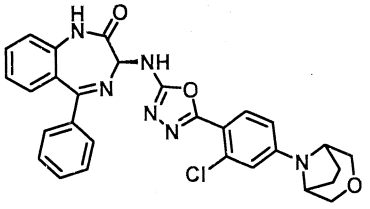
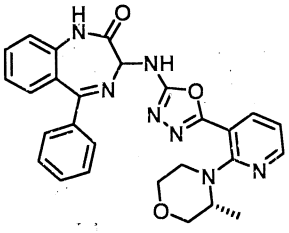
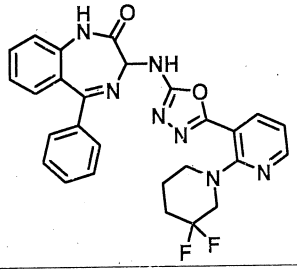
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

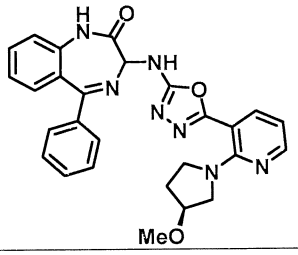
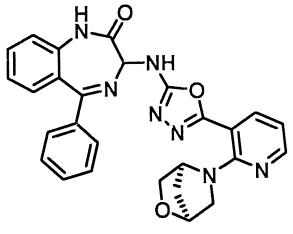
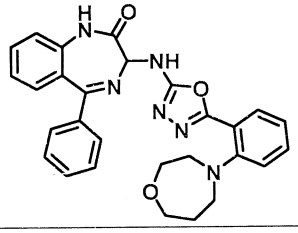
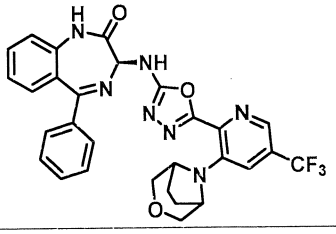
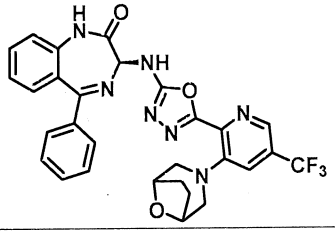
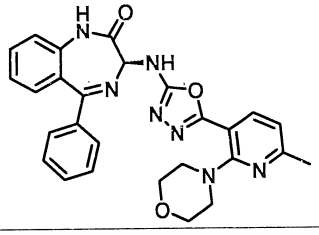
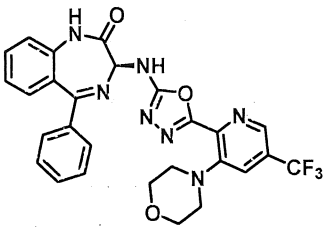
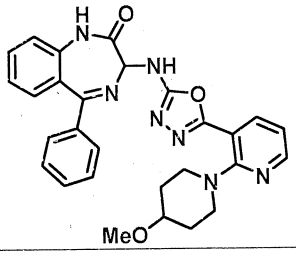
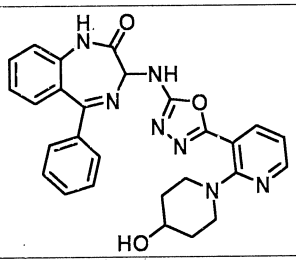
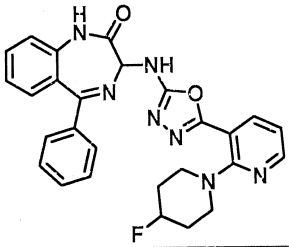
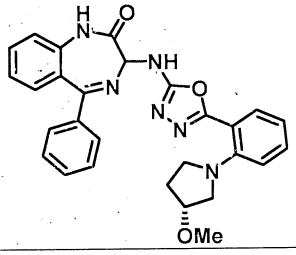
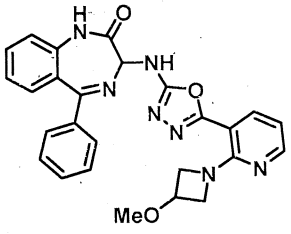
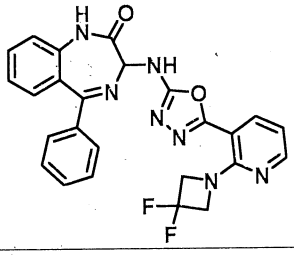
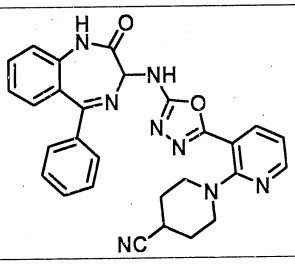
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

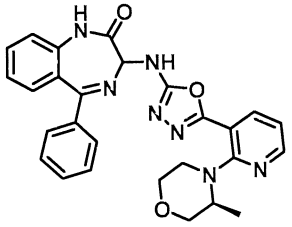
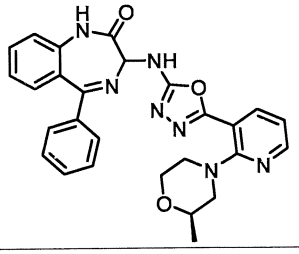
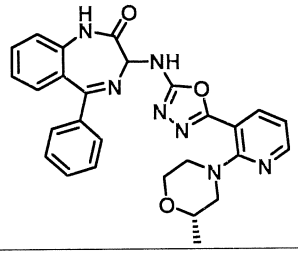
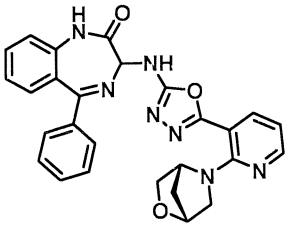
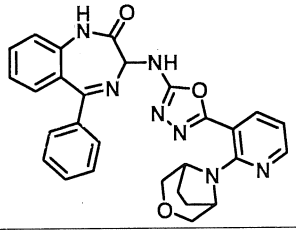
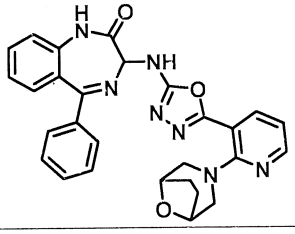
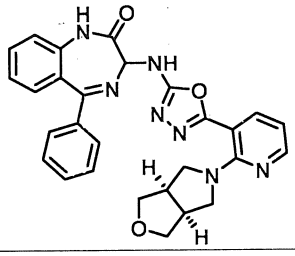
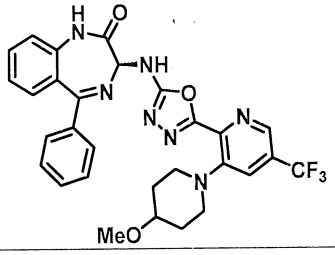
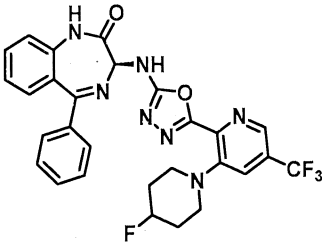
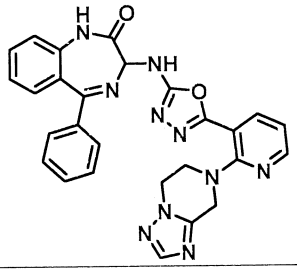
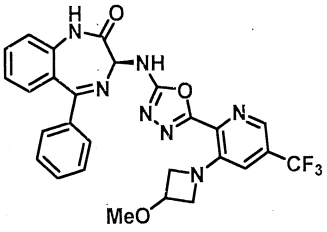
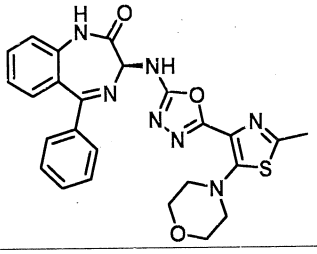
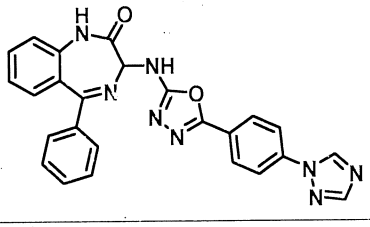
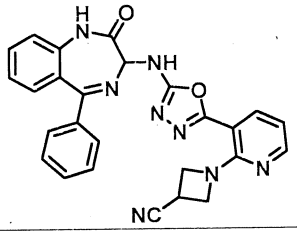
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187			
195		196	
197		198	
199		200	

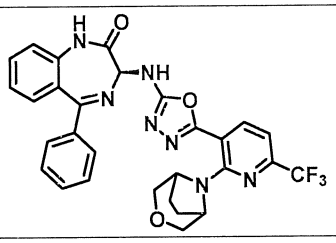
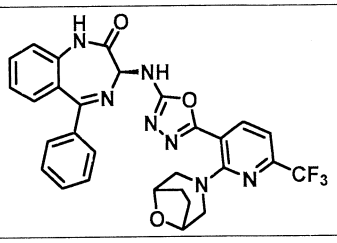
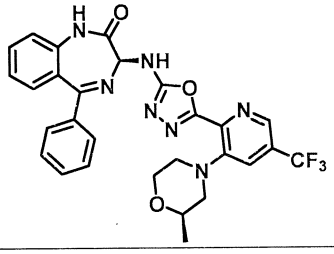
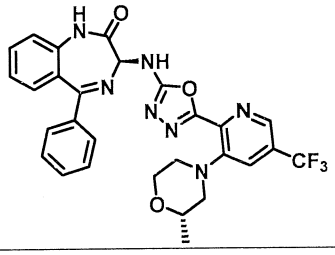
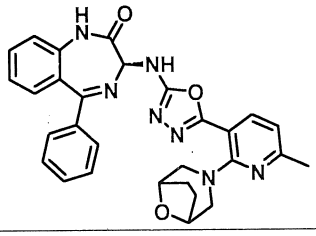
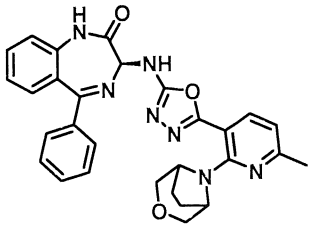
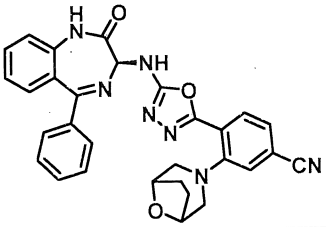
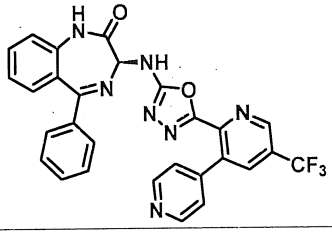
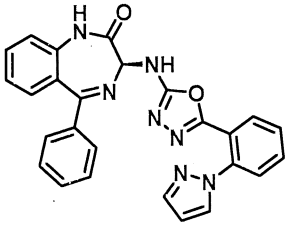
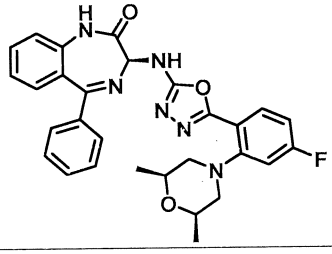
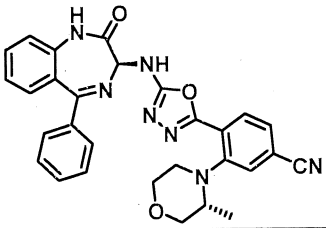
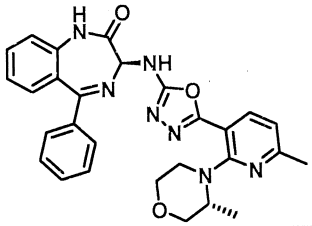
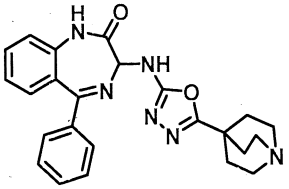
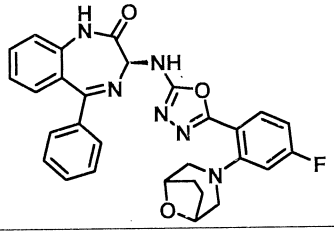
201		202	
		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
		214	
215		216	

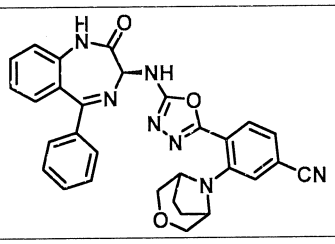
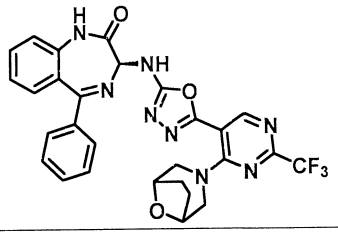
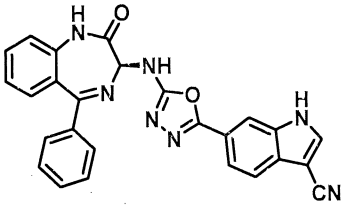
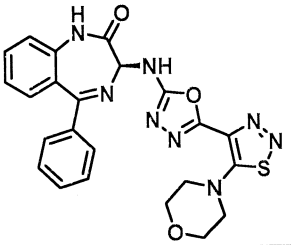
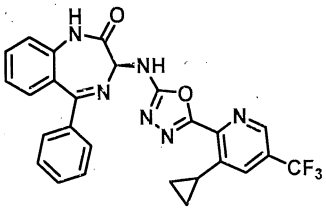
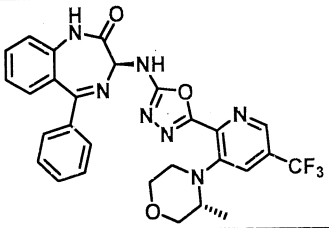
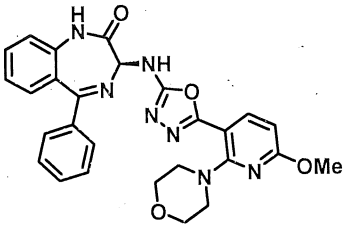
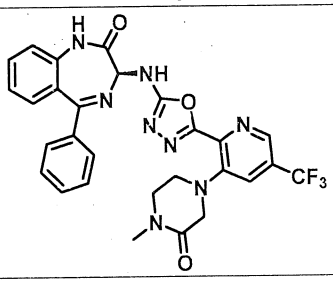
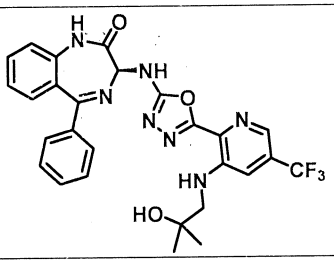
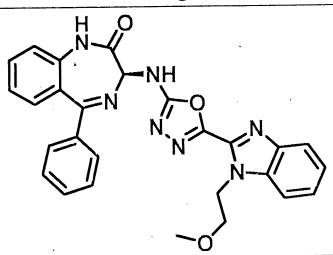
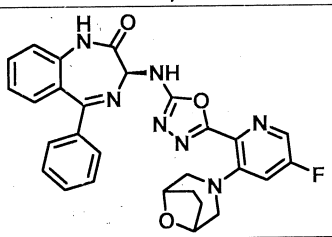
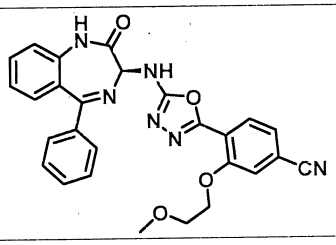
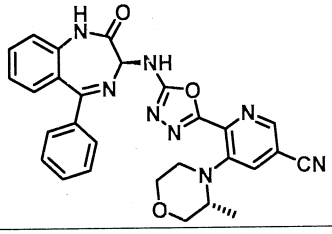
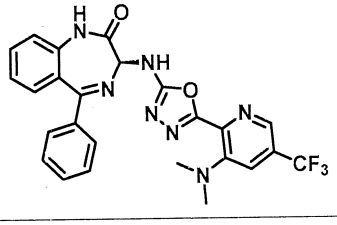
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

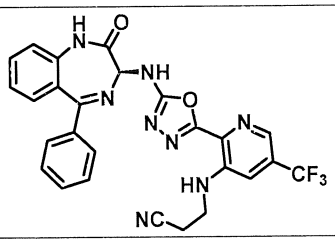
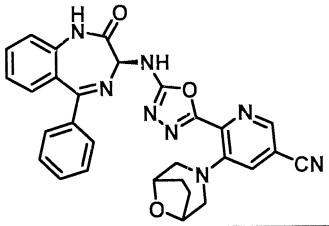
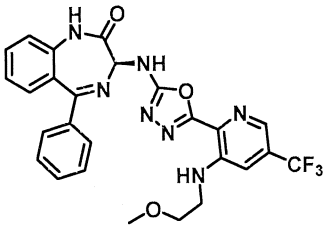
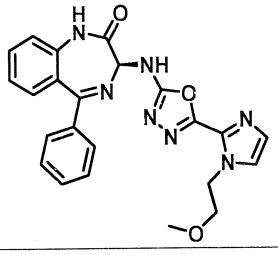
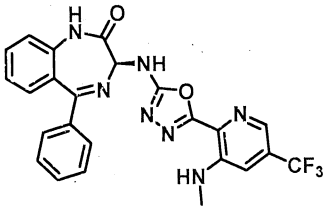
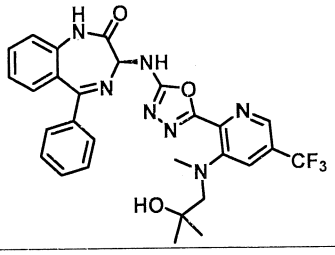
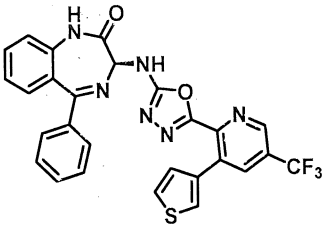
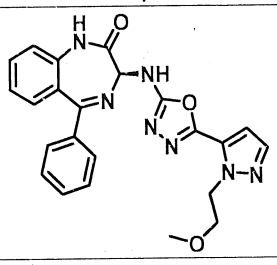
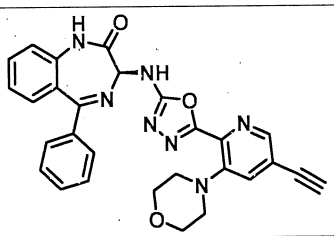
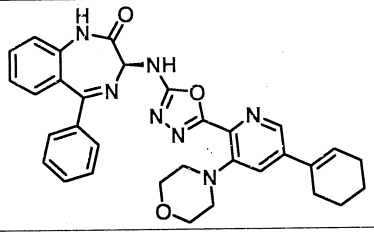
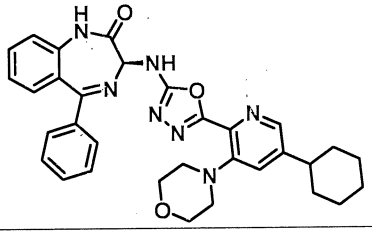
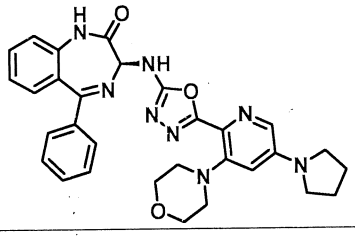
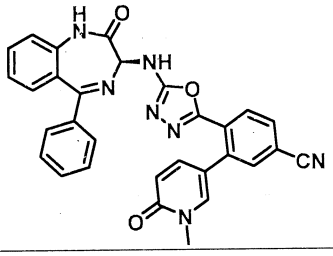
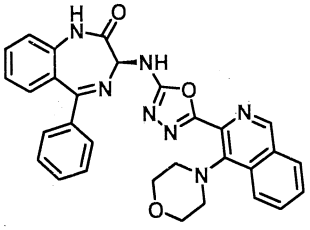
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

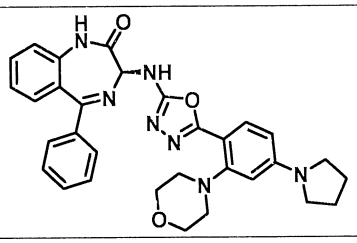
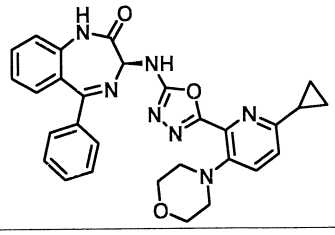
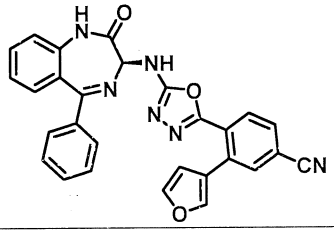
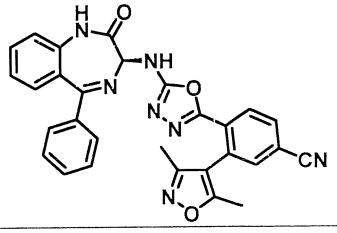
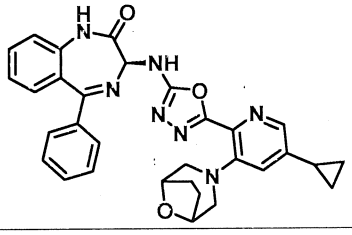
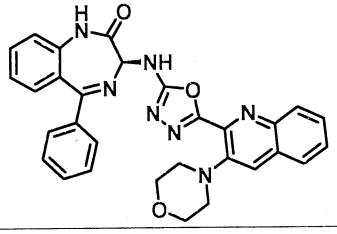
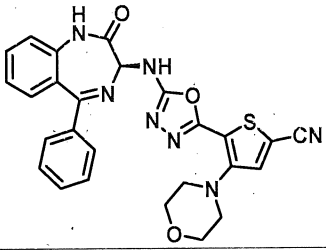
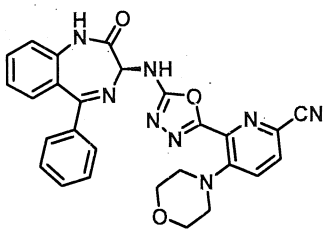
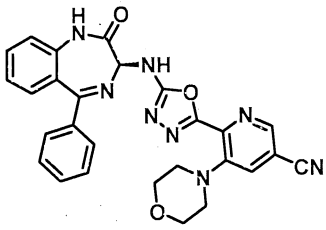
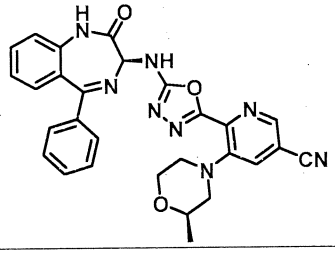
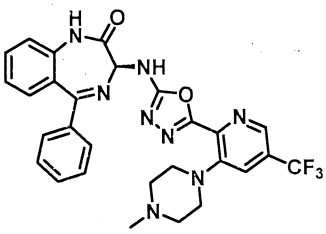
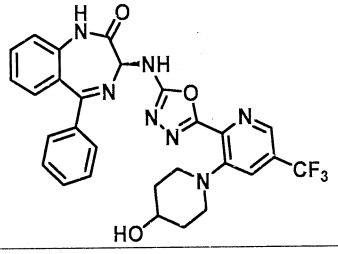
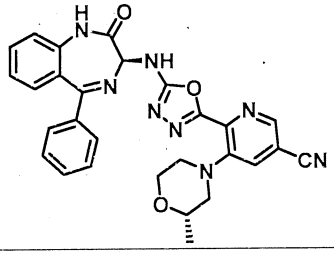
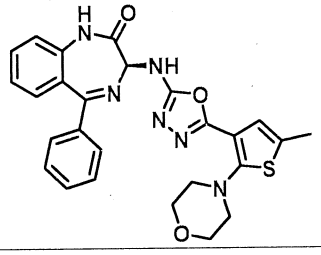
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

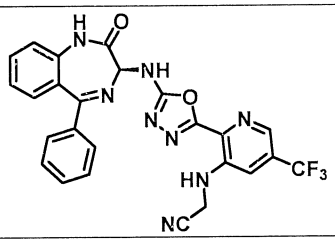
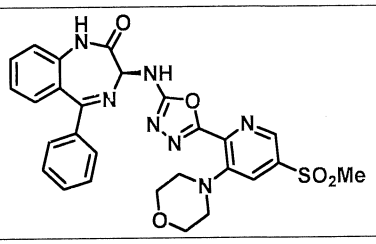
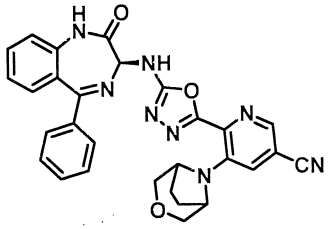
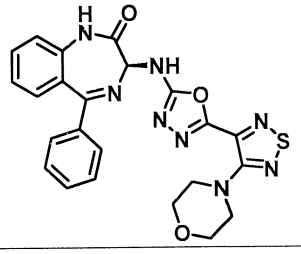
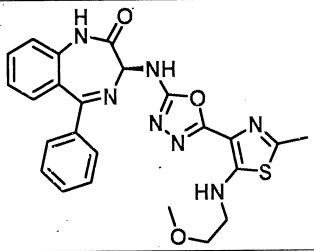
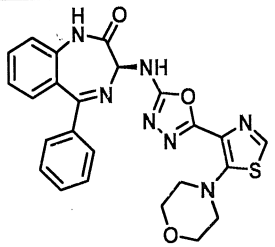
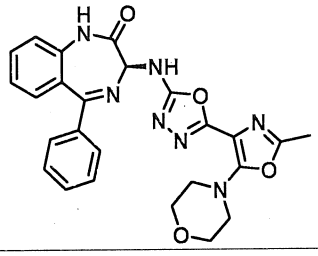
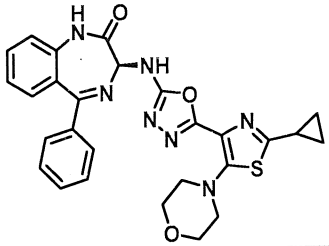
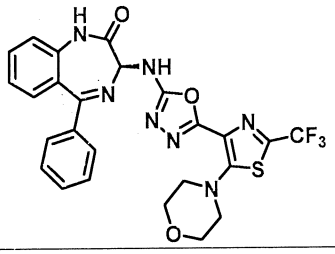
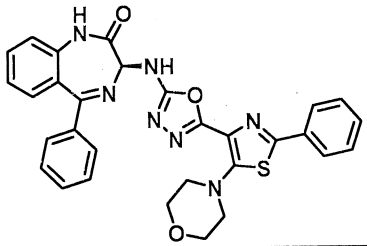
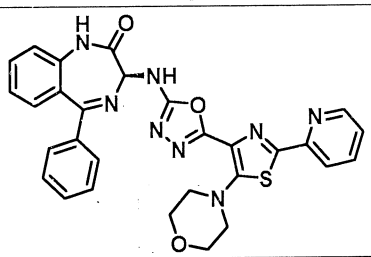
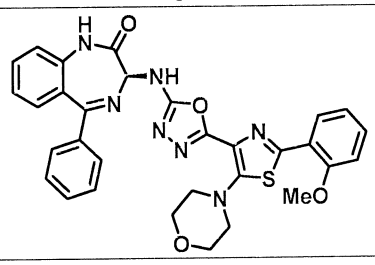
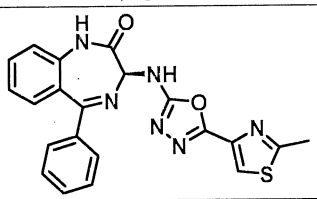
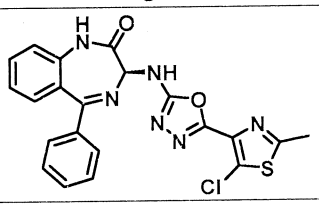
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	

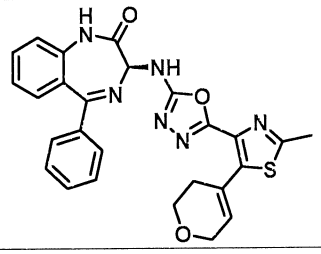
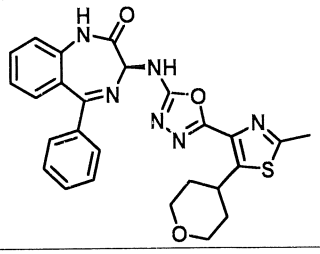
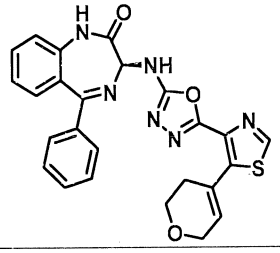
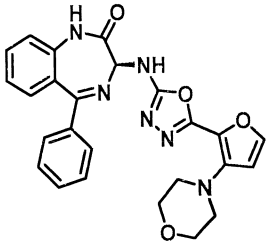
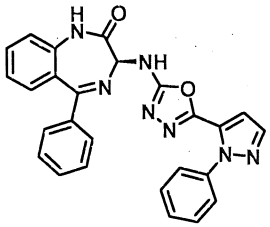
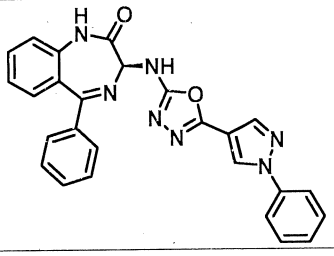
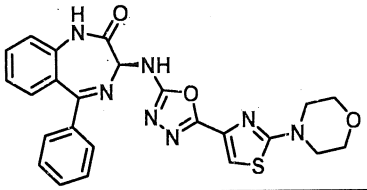
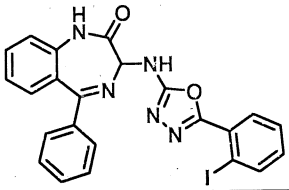
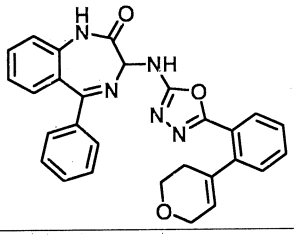
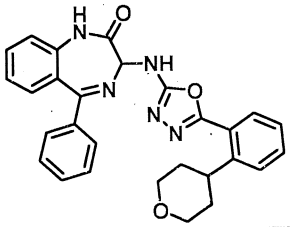
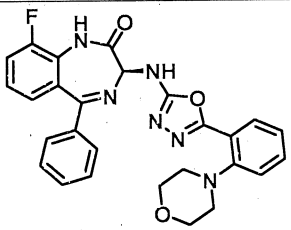
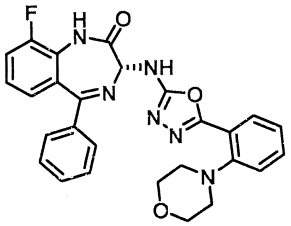
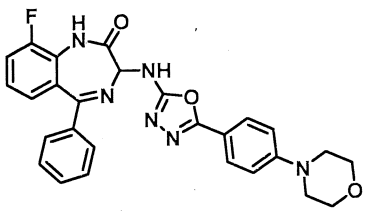
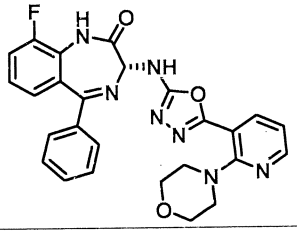
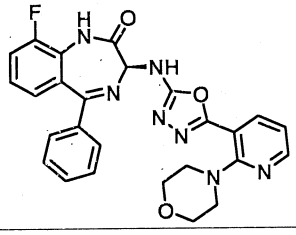
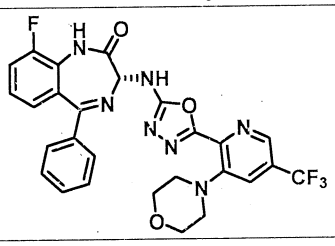
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	

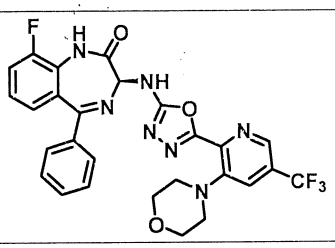
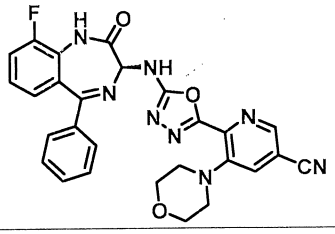
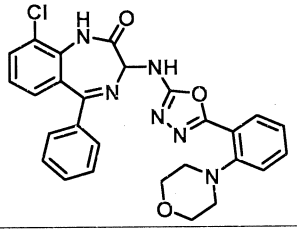
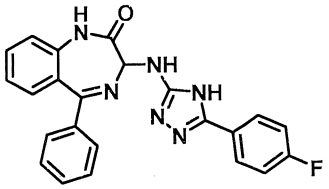
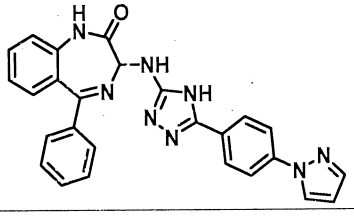
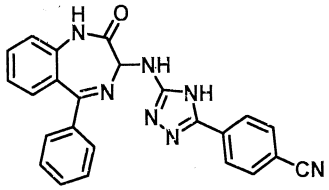
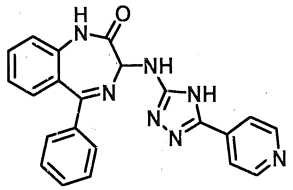
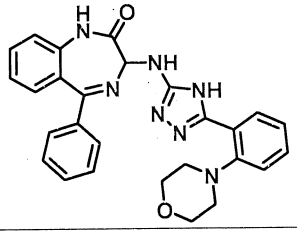
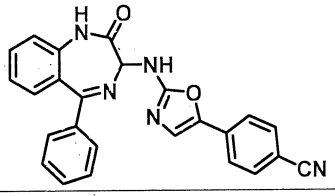
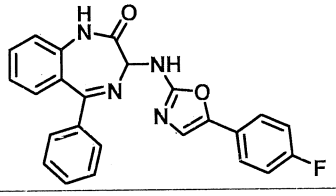
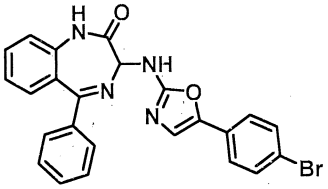
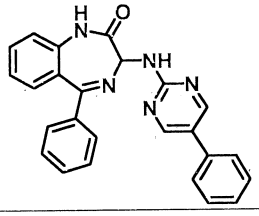
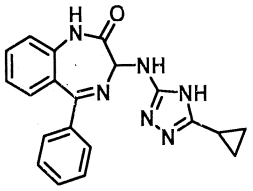
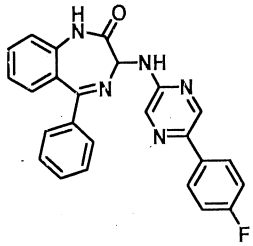
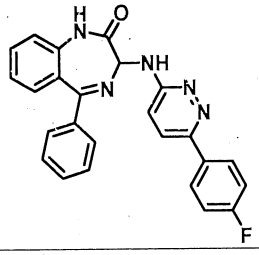
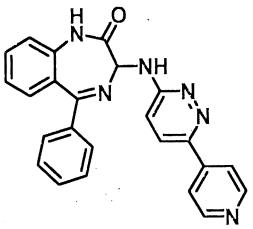
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	

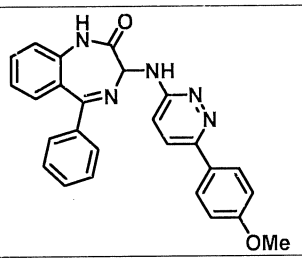
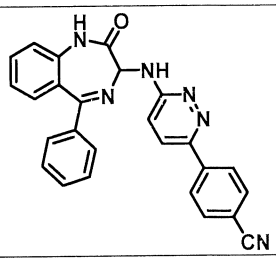
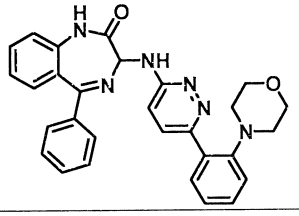
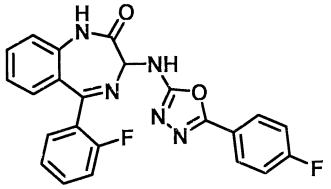
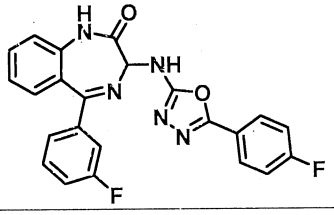
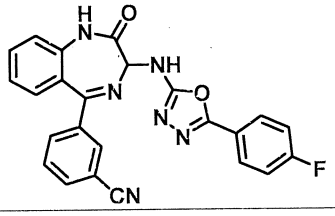
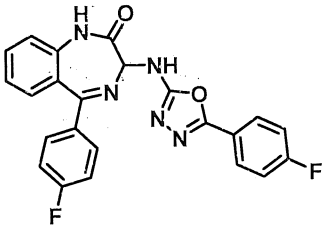
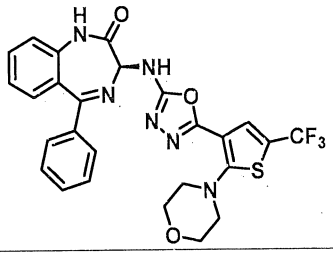
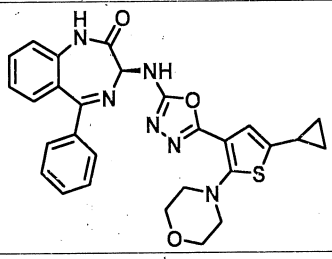
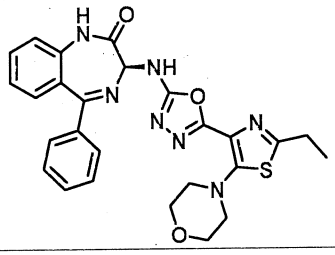
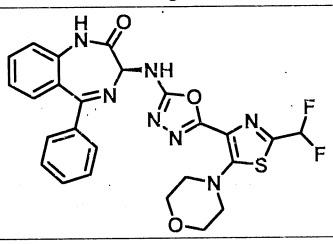
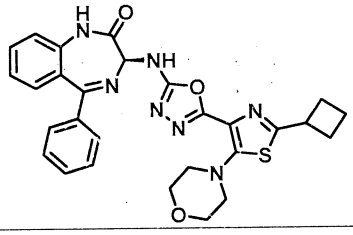
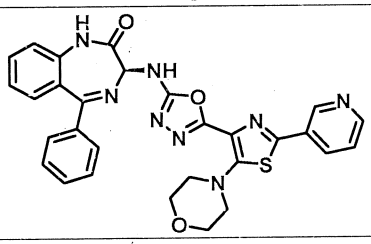
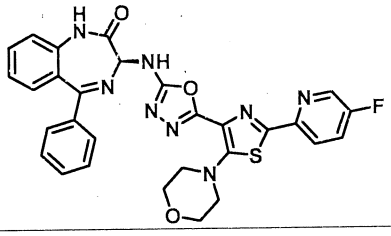
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	

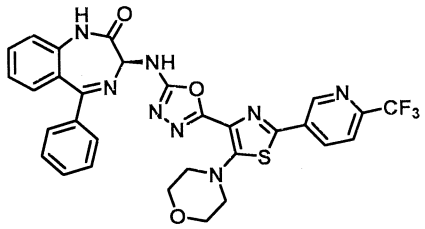
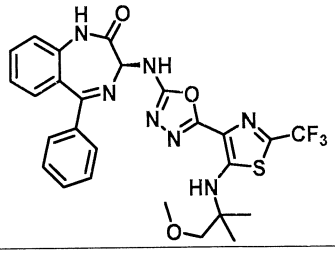
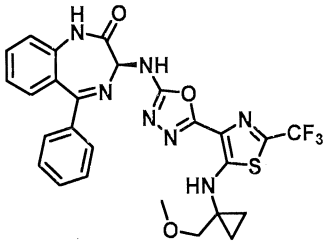
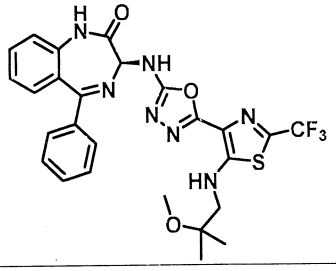
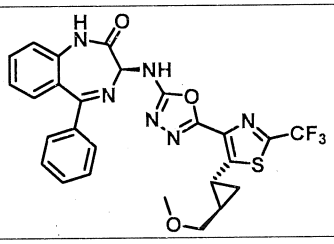
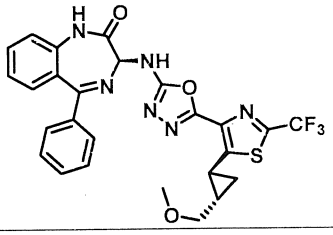
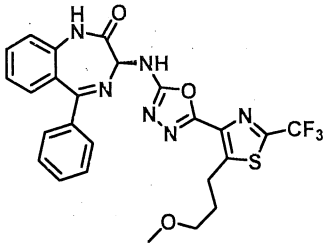
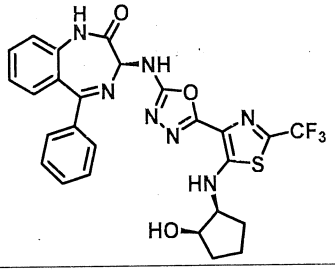
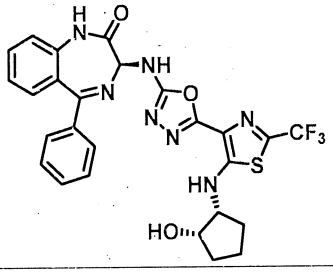
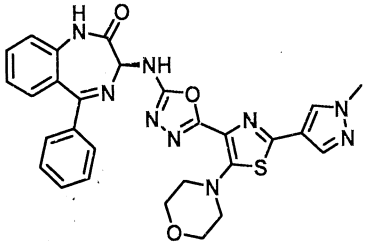
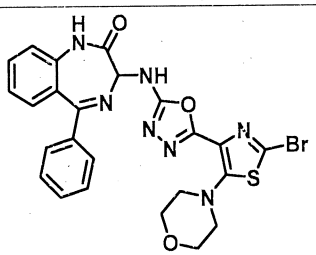
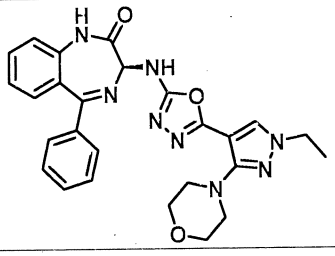
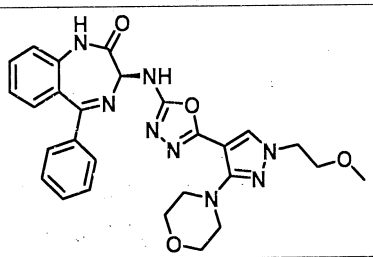
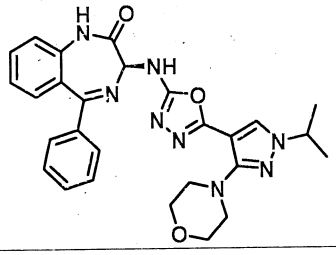
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

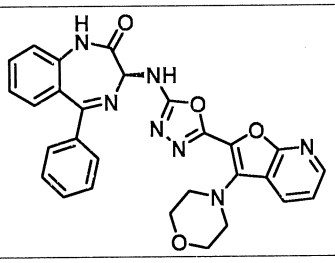
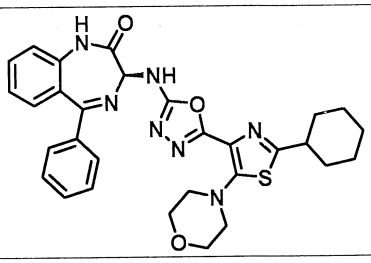
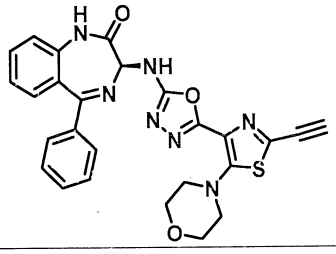
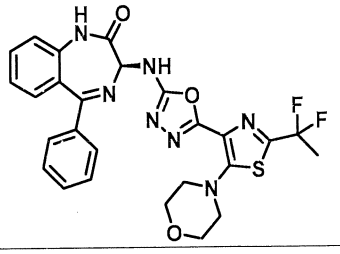
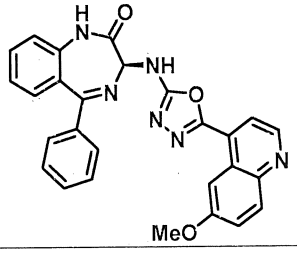
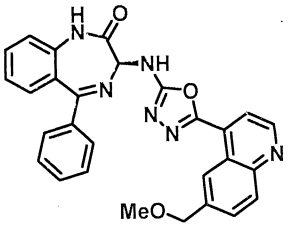
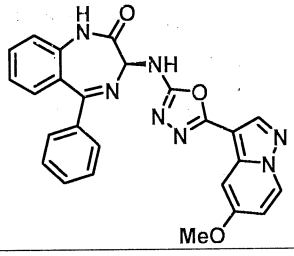
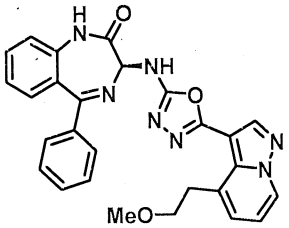
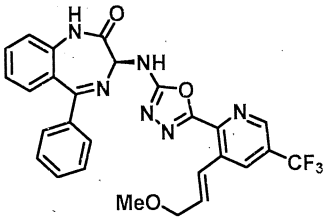
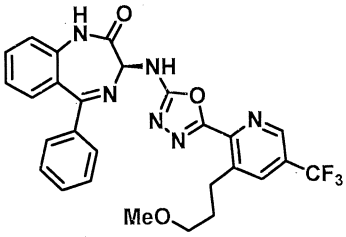
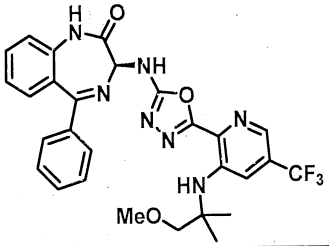
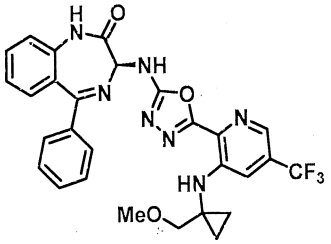
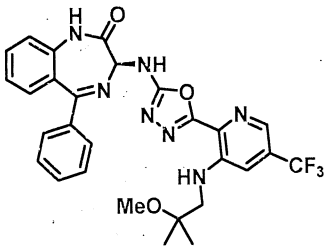
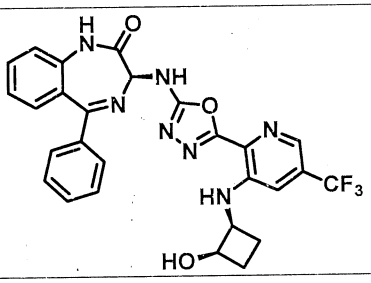
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	

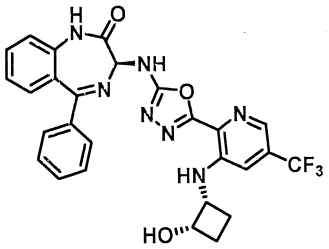
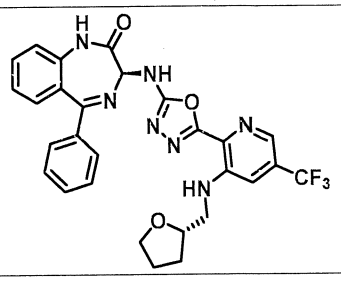
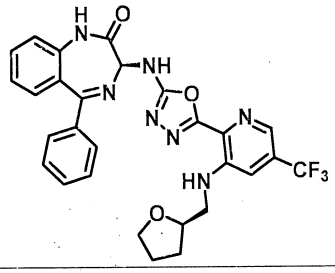
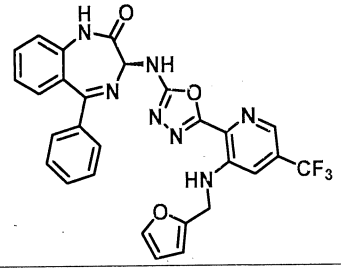
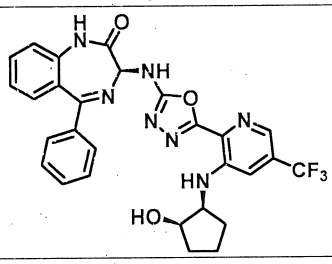
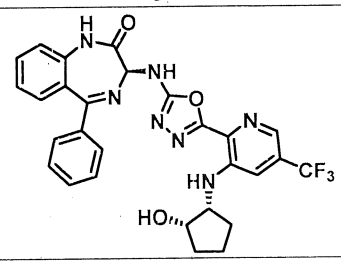
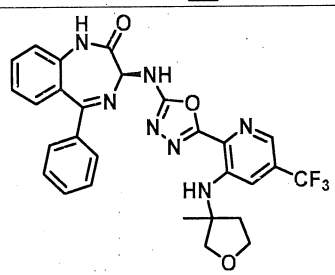
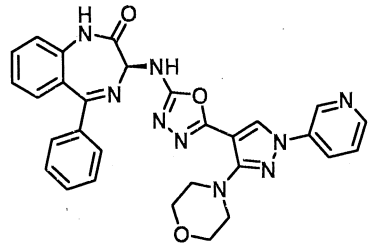
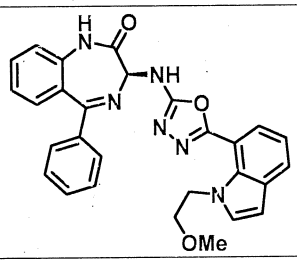
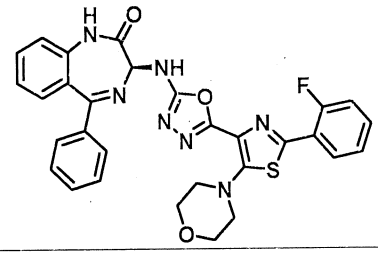
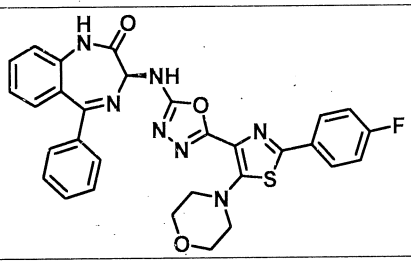
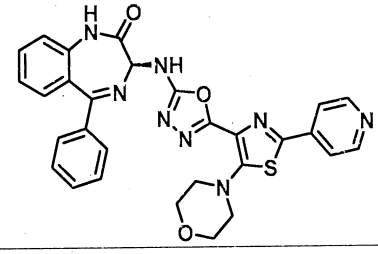
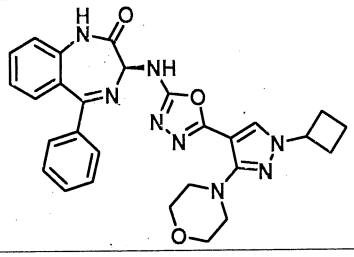
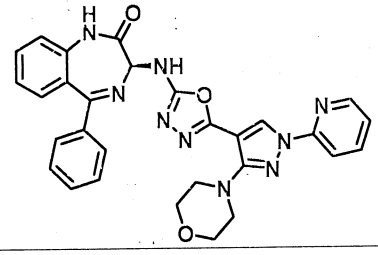
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355a		355b	
356		357	
358		359	

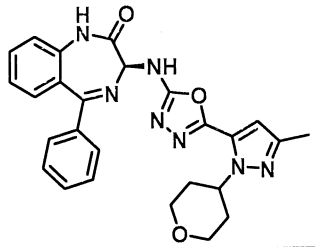
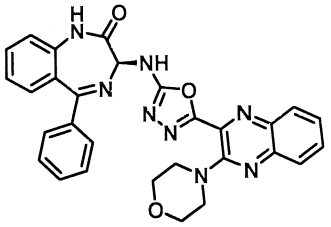
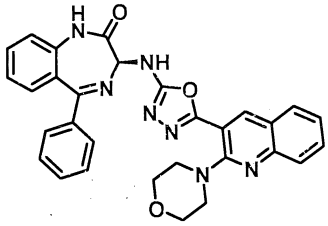
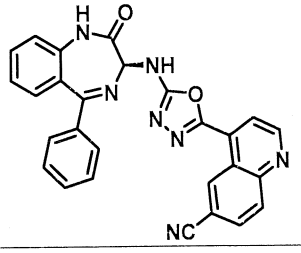
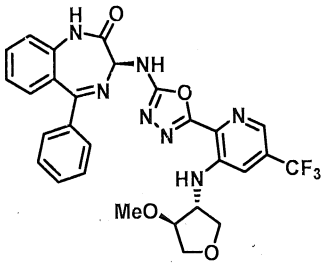
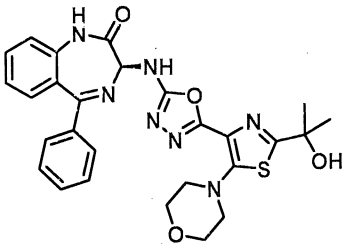
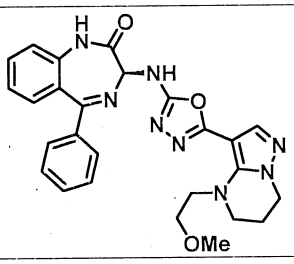
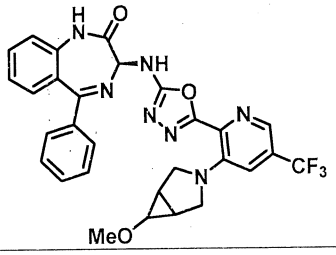
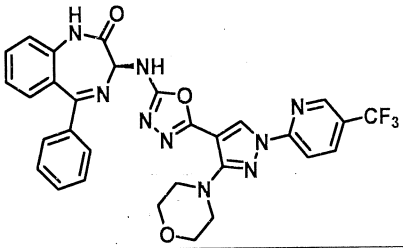
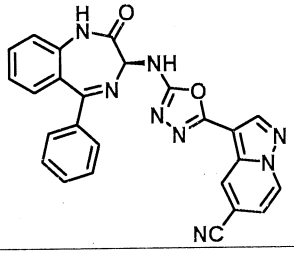
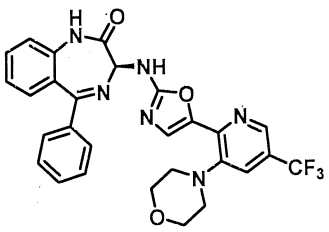
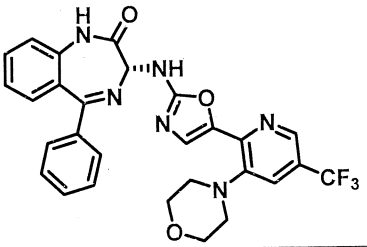
360		361	
362		363	
364		365	
366		367	
368		369	
370		371	
372		373	
374		375	

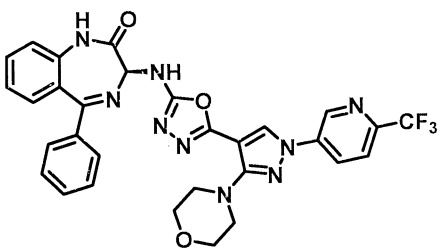
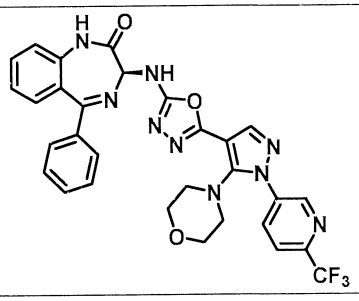
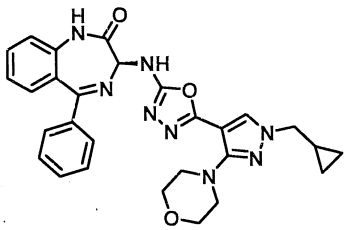
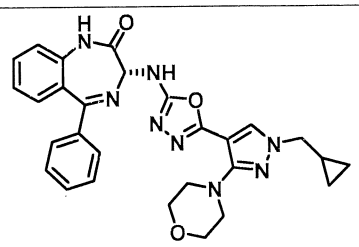
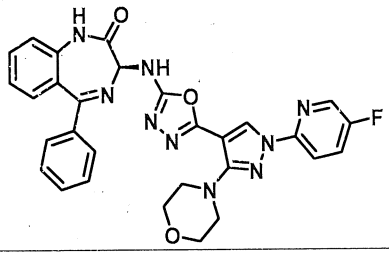
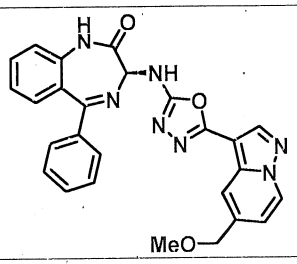
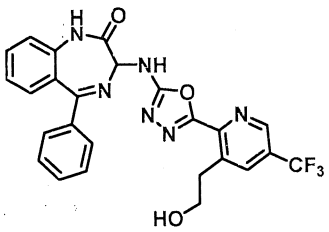
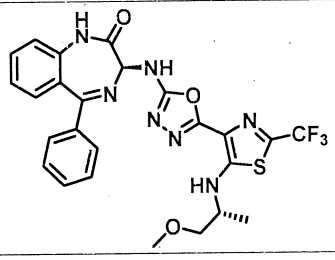
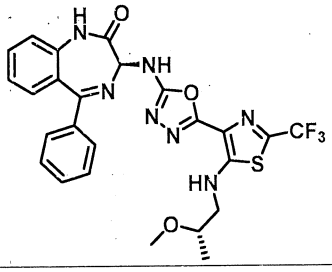
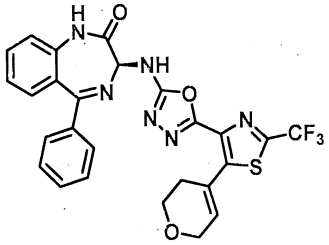
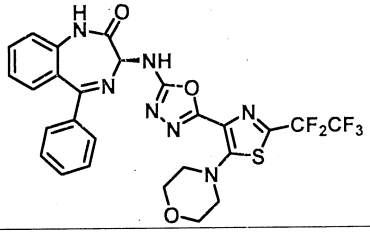
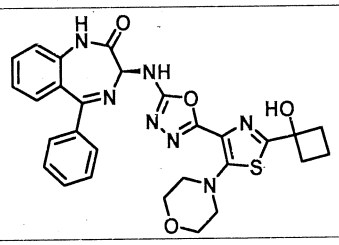
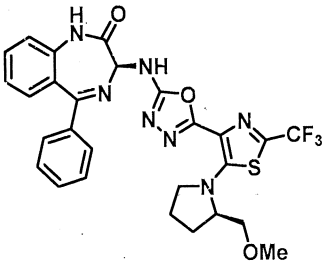
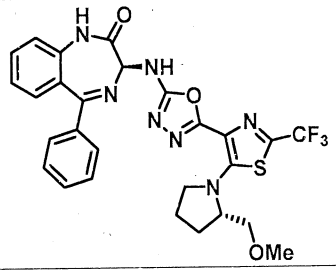
376		377	
378		379	
380		381	
382		383	
384		385	
386		387	
388		389	

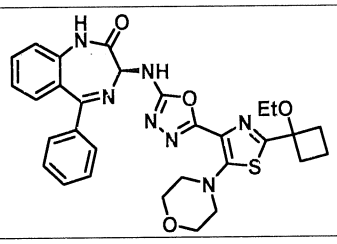
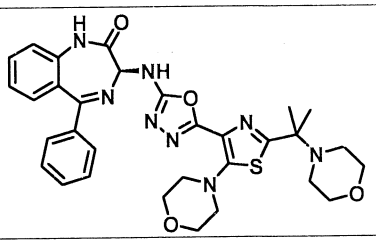
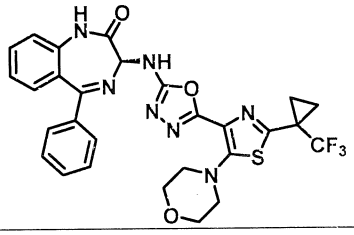
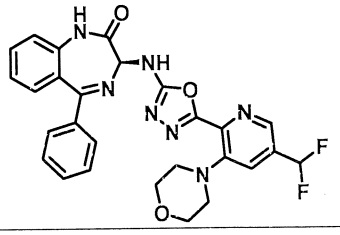
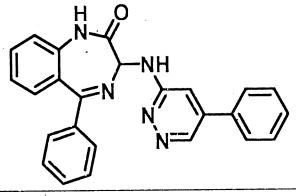
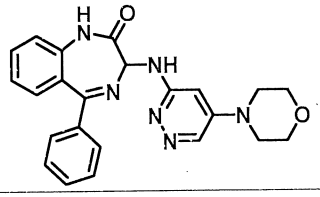
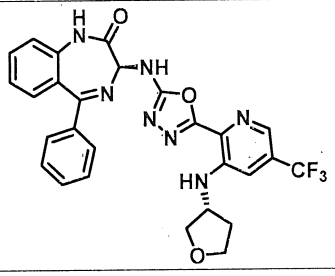
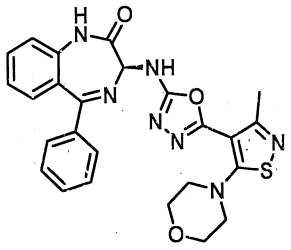
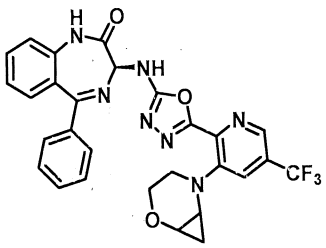
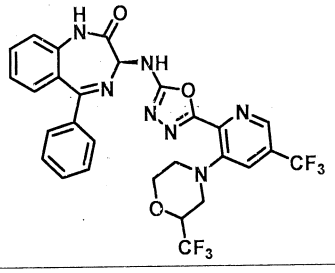
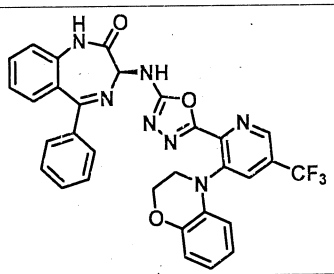
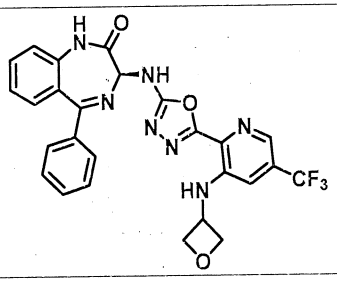
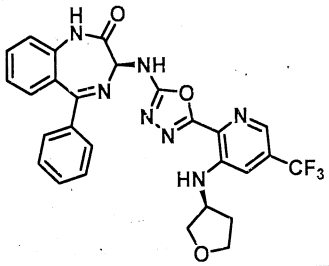
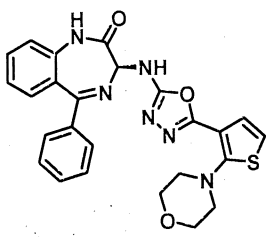
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	
398		399	
400		401	
402		403	

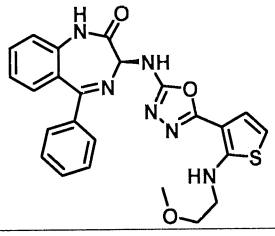
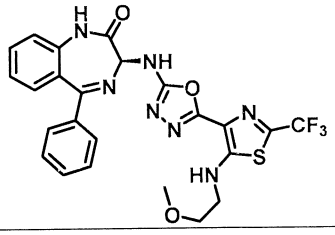
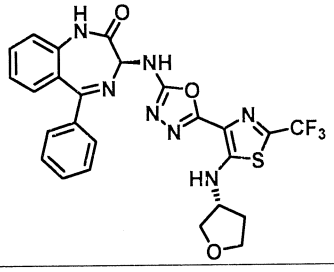
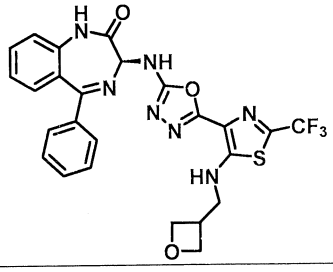
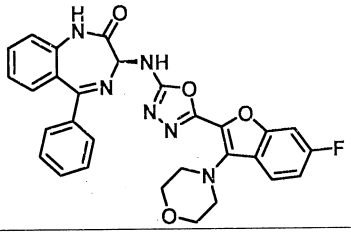
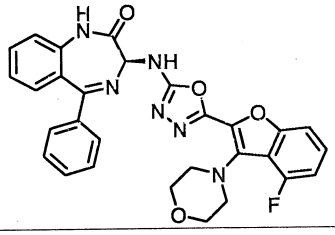
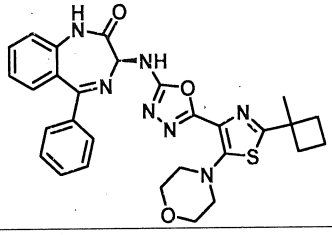
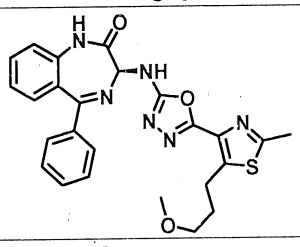
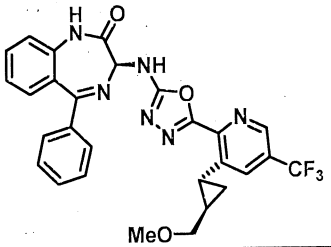
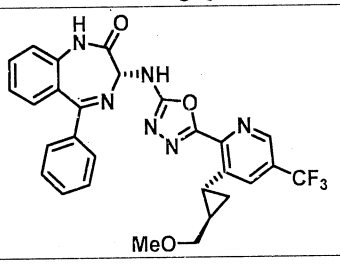
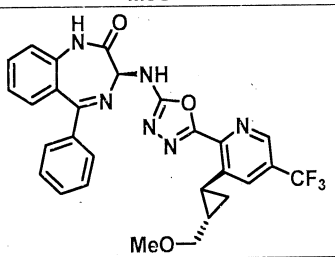
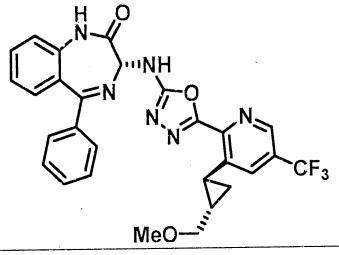
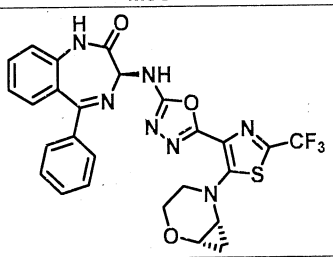
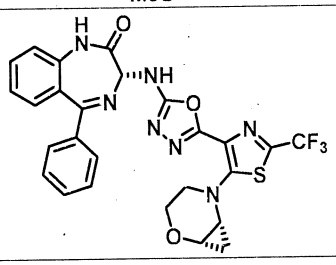
404		405	
406		407	
408		409	
410		411	
412	 412	413	 413
414		415	
416		417	

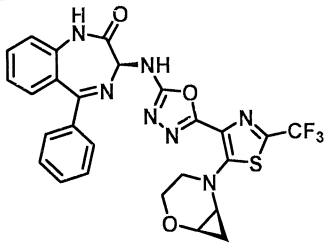
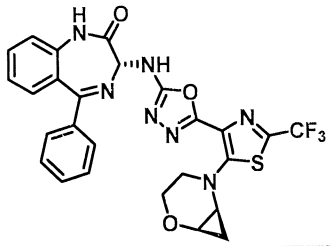
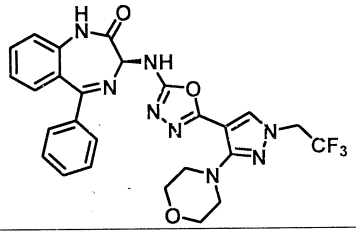
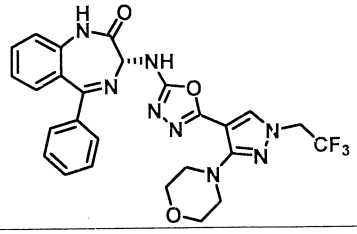
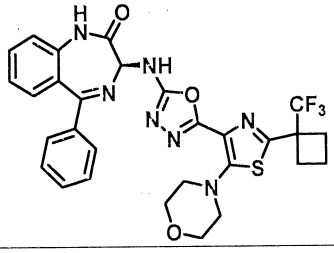
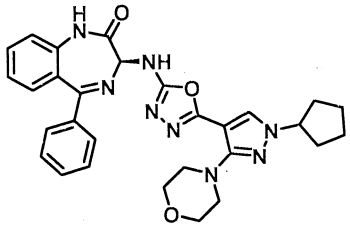
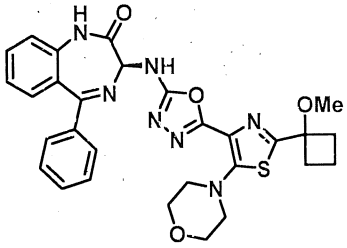
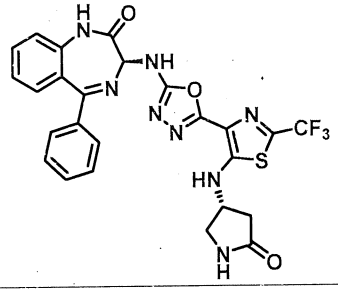
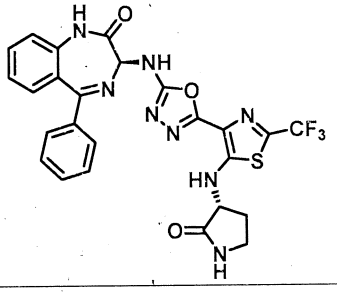
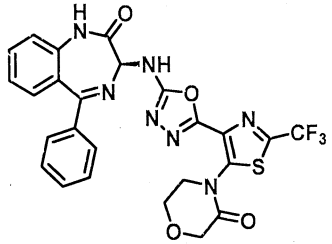
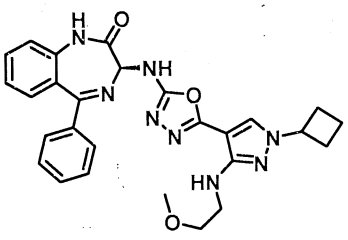
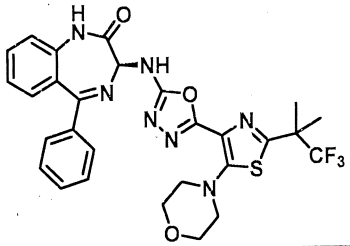
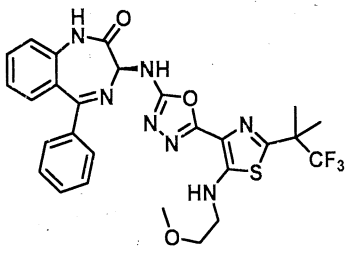
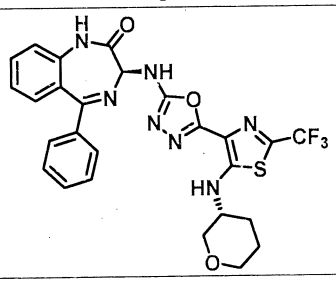
418		419	
420		421	
422		423	
424		425	
426		427	
428		429	
430		431	

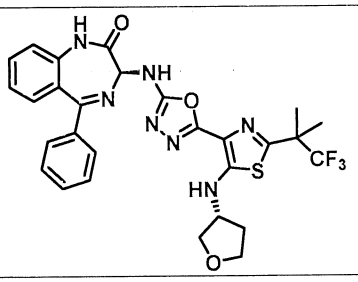
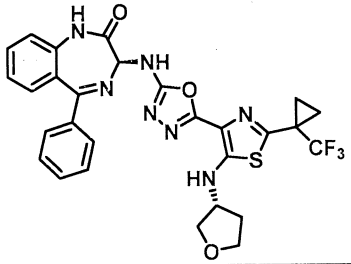
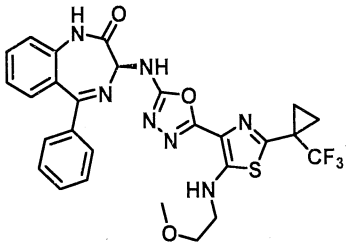
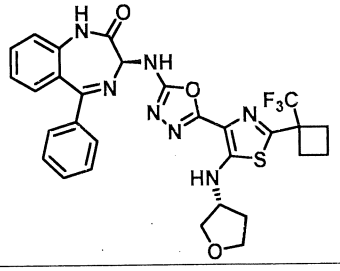
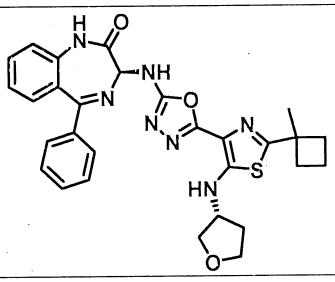
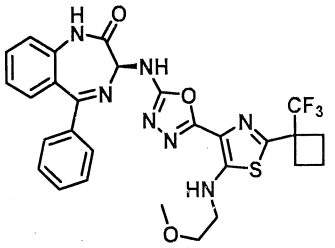
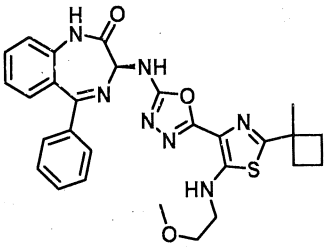
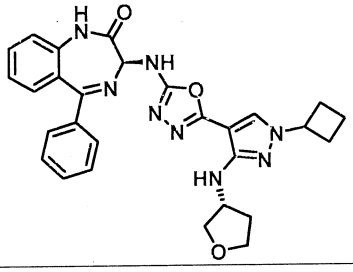
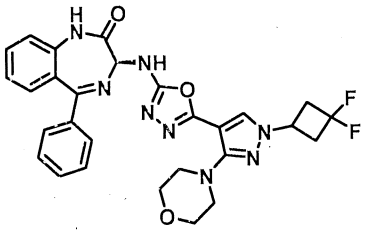
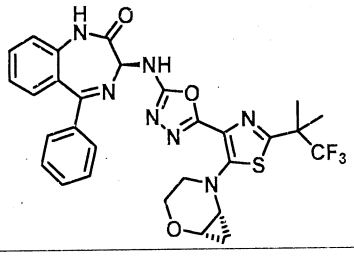
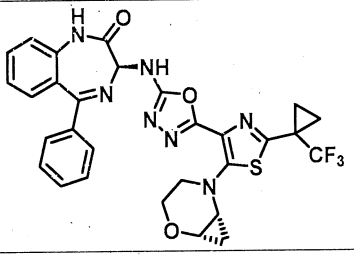
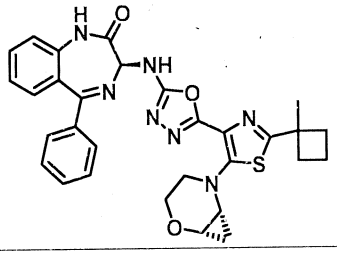
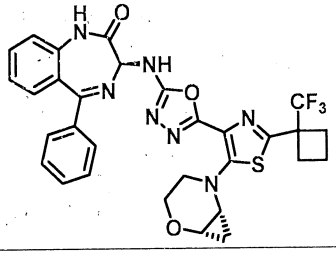
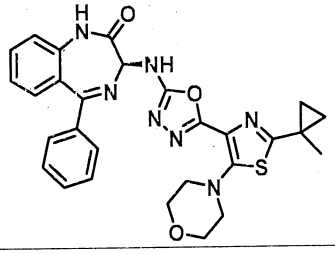
432		433	
434		435	
436		437	
438		439	
440		441	
442		443	

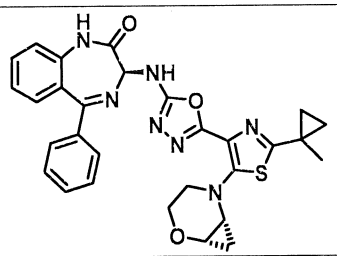
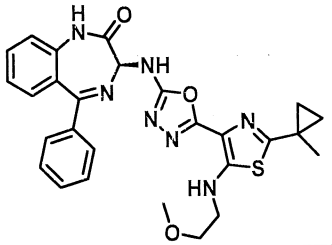
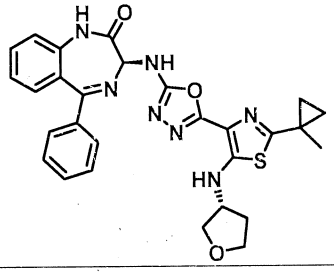
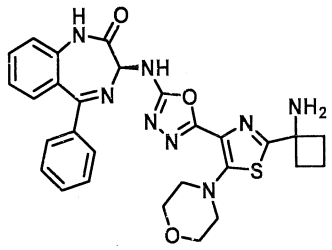
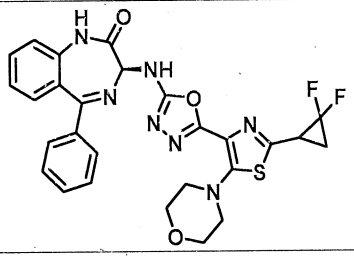
444		445	
446		447	 447
448		449	
450		451	
452		453	
454		455	
456		457	

458		459	
460		461	
462		463	
464		465	
466		467	
468		469	
470		471	

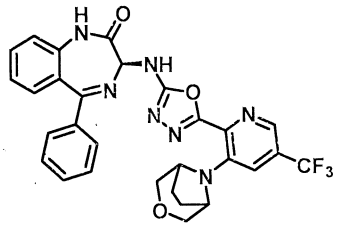
472		473	
474		475	
476		477	
478		479	
480		481	
482		483	
484		485	

486		487	
488		489	
490		491	
492		493	
494		495	
496		497	
498		499	

500		501	
502		503	
504		505	
506		507	
508		509	
510		511	
512		513	

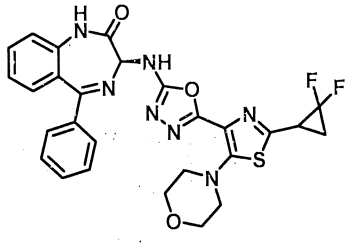
514		515	
516		517	
518			

13. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



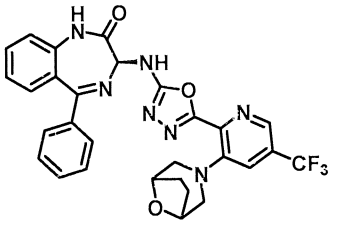
hoặc muối dược dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



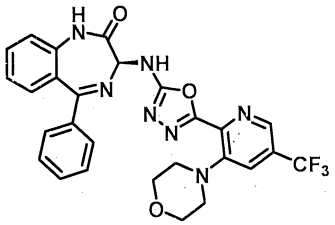
hoặc muối dược dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



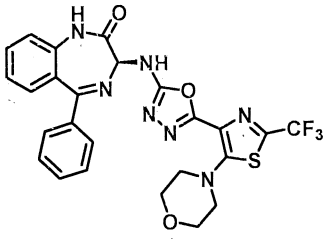
hoặc muối dược dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



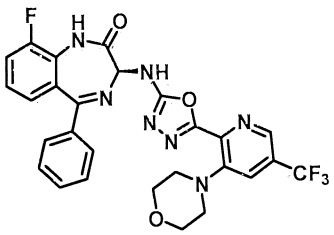
hoặc muối dược dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



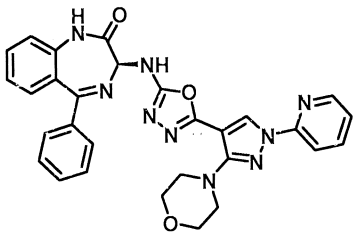
hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



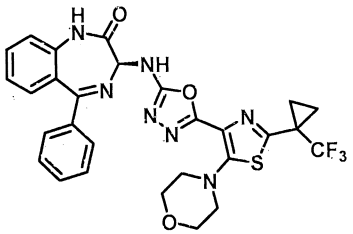
hoặc muối dược dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



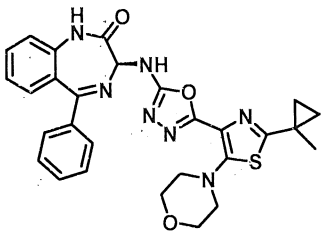
hoặc muối dược dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



hoặc muối dược dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 12 có công thức



hoặc muối dược dụng của nó.

22. Dược phẩm, bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.