(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) **1-0044190**

(51)[2020.01] **C07D 413/10**; A61K 31/427; A61K 31/444; A61K 31/454; C07D 417/14; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D 413/06; A61K 31/4245; A61K 31/517

(13) **B**

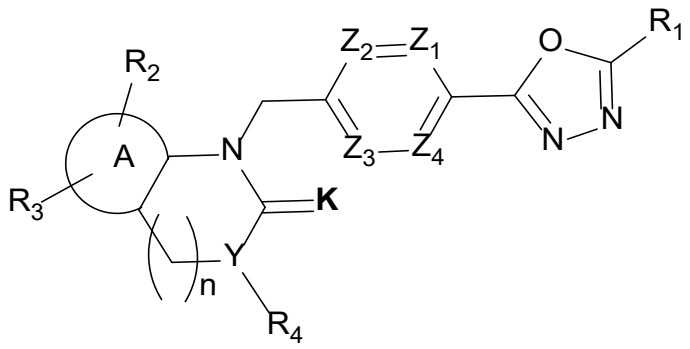
(21) 1-2021-07370
(22) 29/05/2020
(86) PCT/IB2020/055109 29/05/2020
(87) WO2020/240492 03/12/2020
(30) 10-2019-0064665 31/05/2019 KR
(45) 25/03/2025 444
(43) 25/05/2022 410A
(71) Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea
(72) LEE, Chang Sik (KR); OH, Jung Taek (KR); YUN, Hokeun (KR); SONG, Hyeseung (KR); KIM, Hyunjin Michael (US).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

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

(21) 1-2021-07370

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, và dược phẩm chứa các hợp chất này, và các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I sau đây.

[Công thức hóa học I]



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), các đồng phân lập thể của chúng, muối dược dụng của chúng và dược phẩm bao gồm hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong tế bào, sự cải biến sau dịch mã như quá trình axetyl hóa đóng vai trò như một mô-đun điều hòa rất quan trọng tại trung tâm của các quá trình sinh học và cũng được kiểm soát chặt chẽ bởi một số enzym. Là protein lõi cấu thành chất nhiễm sắc, histon đóng vai trò là trục được quấn quanh bởi sợi ADN, và do đó giúp ngưng tụ ADN. Ngoài ra, sự cân bằng giữa quá trình axetyl hóa và quá trình khử axetyl hóa của histon đóng vai trò rất quan trọng trong việc biểu hiện gen.

Histon deaxetylaza (HDAC), vốn là loại enzym có vai trò loại bỏ nhóm axetyl khỏi đuôi lysin của protein histon để tạo thành chất nhiễm sắc, có liên quan đến việc sự im lặng gen và gây ra sự kìm hãm chu kỳ tế bào, ức chế tạo mạch, điều hòa miễn dịch, sự chết tế bào, v.v... (theo Hassig và cộng sự, Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Ngoài ra, đã có báo cáo rằng sự ức chế chức năng enzym của HDAC gây ra sự chết theo chương trình của tế bào ung thư bằng cách làm giảm hoạt tính của các yếu tố liên quan đến sự sống sót của tế bào ung thư và hoạt hóa các yếu tố liên quan đến sự chết theo chương trình của tế bào ung thư (Theo Warrell và cộng sự, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).

Ở người, 18 HDAC đã được xác định và được chia thành bốn lớp dựa vào sự tương đồng của chúng với HDAC nấm men. Trong trường hợp này, 11 HDAC sử dụng kẽm làm nhóm ngoại (cofactor) và có thể được chia thành ba nhóm: lớp I (HDAC1, 2, 3 và 8), lớp II (IIa: HDAC4, 5, 7 và 9; IIb: HDAC6 và 10) và lớp IV (HDAC11). Hơn nữa, bảy HDAC của lớp III (SIRT 1-7) cần NAD^+ làm nhóm ngoại thay vì kẽm (theo Bolden và cộng sự, Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784).

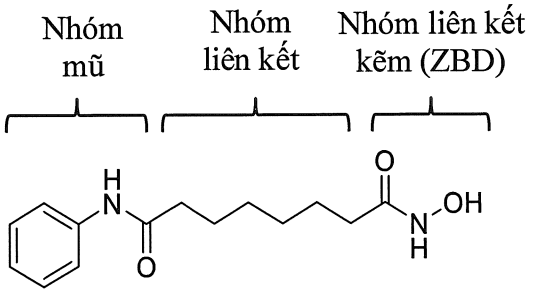
Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da, trong khi panobinostat (LBH-589) đã được chấp thuận làm chất điều trị cho bệnh đa u tủy. Tuy nhiên, ở liều cao, chất ức chế HDAC không chọn lọc thường gây ra các tác dụng phụ như mệt mỏi, buồn nôn, và các triệu chứng tương tự (theo Piekarz và cộng sự, Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767). Các tác dụng phụ trên được báo cáo là do sự ức chế HDAC lớp I. Do tác dụng phụ, các chất ức chế HDAC không chọn lọc bị hạn chế trong phát triển thuốc kháng ung thư và các loại thuốc khác (theo Witt và cộng sự, Cancer Letters, 2009, 277, 8-21).

Trong khi đó, các báo cáo cho thấy rằng, sự ức chế chọn lọc HDAC lớp II không thể hiện độc tính, vốn xảy ra trong ức chế HDAC lớp I. Trong trường hợp phát triển các chất ức chế HDAC có chọn lọc, các tác dụng phụ như độc tính gây ra bởi sự ức chế HDAC không chọn lọc có thể được khắc phục. Theo đó, chất ức chế HDAC chọn lọc có tiềm năng được phát triển thành nhân tố trị liệu có hiệu quả để điều trị các bệnh khác nhau (theo Matthias và cộng sự, Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701).

HDAC6, một thành viên của HDAC lớp IIb, hiện diện chủ yếu trong tế bào chất và chứa protein tubulin, tham gia vào quá trình deaxetyl của một số cơ chất phi histon (HSP90, cortactin, v.v...), (theo Yao và cộng sự, Mol. Cell 2005, 18, 601-607). HDAC6 có hai miền (domain) xúc tác, trong đó miền hình ngón tay kẽm của đầu cuối C có thể liên kết với protein gắn ubiquitin. HDAC6 có một số protein phi histon là cơ chất, và do đó đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh khác nhau, bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh (theo Santo và cộng sự, Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma và cộng sự, International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu và cộng sự, J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8).

Đặc điểm cấu trúc chung của các chất ứng chế HDAC khác nhau là cấu trúc bao gồm nhóm mũ, nhóm liên kết, và nhóm liên kết kẽm (ZBG), như được minh họa trên cấu trúc Vorinostat sau đây. Nhiều nhà nghiên cứu đã tiến hành các nghiên cứu về hoạt tính ức chế enzym và tính chọn lọc bằng cách cải biến cấu trúc nhóm mũ và nhóm liên kết. Trong các nhóm này, nhóm liên kết kẽm đã được biết đến là nhóm đóng vai trò quan trọng hơn

trong hoạt tính ức chế enzym và tính chọn lọc (Theo Wiest và cộng sự, J. Org Chem. 2013 78: 5051-5065; Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978).



Hầu hết nhóm liên kết kẽm có trong axit hydroxamic hoặc benzamit, trong đó dẫn xuất axit hydroxamic thể hiện hiệu quả ức chế HDAC mạnh mẽ, nhưng có hạn chế về khả năng tương thích sinh học thấp và hoạt tích ức chế sai mục tiêu. Benzamit chứa anilin, do đó có hạn chế là benzamit có thể tạo ra các chất chuyển hóa độc hại trong cơ thể (*in vivo*) (Woster và cộng sự, Med. Chem. Commun 2015, ấn bản trực tuyến).

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

Tài liệu kỹ thuật có liên quan

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2011/091213 (được công bố vào ngày 28 tháng 7 năm 2011): ACY-1215

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2011/011186 (được công bố vào ngày 27 tháng 1 năm 2011): Tubastatin

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/052110 (được công bố vào ngày 11 tháng 4 năm 2013): Sloan-K

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/041407 (được công bố vào ngày 28 tháng 3 năm 2013): Cellzome

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/134467 (được công bố vào ngày 12 tháng 9 năm 2013): Kozi

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/008162 (được công bố vào ngày 17 tháng 1 năm 2013): Novartis

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/080120 (được công bố vào ngày 06 tháng 6 năm 2013): Novartis

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/066835 (được công bố vào ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/066838 (được công bố vào ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/066833 (được công bố vào ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2013/066839 (được công bố vào ngày 10 tháng 5 năm 2013): Tempero

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế chọn lọc histon deaxetylaza 6 (HDAC6), đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

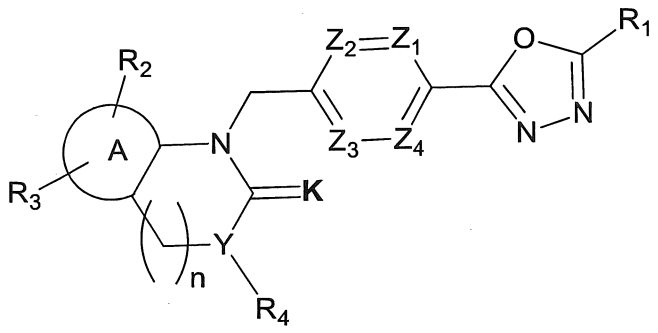
Mục tiêu tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6) và đã sử dụng chất này trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6, theo đó hoàn thiện sáng chế.

Các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol

Các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol của sáng chế, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng được biểu diễn bởi công thức hóa học I sau đây:

[Công thức hóa học I]

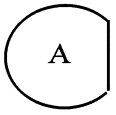


trong đó,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;



là C_6-C_{12} arylen hoặc C_2-C_{10} dị arylen (heteroarylen);

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} dị aryl (heteroaryl), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} dị xycloalkyl (heteroxycloalkyl), C_2-C_{10} dị xycloalkenyl (heteroxycloalkenyl), $N(R_b)(R_c)$, NH-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R_b)(R_c)$, NH-O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc $NHC(=O)$-R_5,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X,

C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-N(R_b)(R_c), C(=O)-R_6, -N(R_b)(R_c), (C_1-C_4 alkyl)-N(R_b)(R_c), O-(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)O-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-R_7 hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là H, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc C(=O)-R_9,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl);

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, O-(C_1-C_4 alkyl), C_3-C_7 xycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-N(R_b)(R_c),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, X hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)NH(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-(C_2-C_{10} heteroaryl), C(=O)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_3-C_{10} xycloalkyl);

X là nguyên tử halogen; và

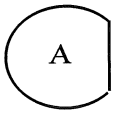
n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo phương án thực hiện, trong công thức hóa học I trên đây,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;



là C_6-C_{12} arylen hoặc C_2-C_{10} dị arylen (heteroarylen),

trong đó C_2-C_{10} heteroarylen có thể bao gồm ít nhất một N;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, N(R_b)(R_c) hoặc C_2-C_{10} heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-

(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6, R_8, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl),

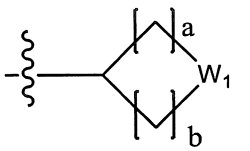
trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

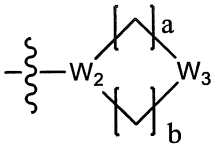
R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

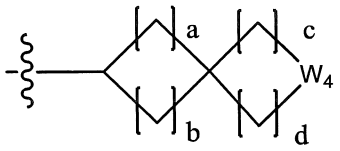
X là nguyên tử halogen; và

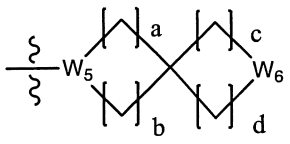
n là một số nguyên được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

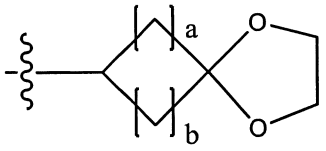
Theo phương án thực hiện, trong công thức hóa học I trên đây, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl là



,


,


,


hoặc


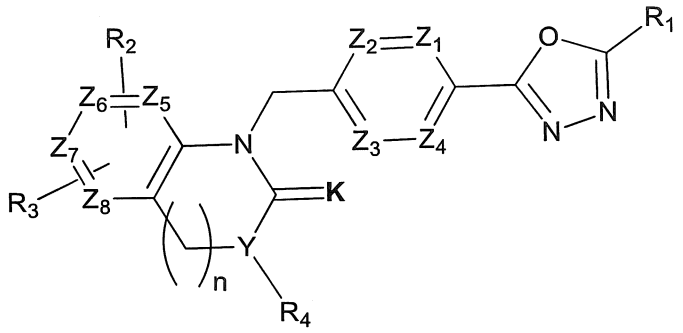
,

trong đó W_1 đến W_6 độc lập với nhau là N, NH, O, S hoặc SO_2, và

a đến d độc lập với nhau là số nguyên được chọn từ 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án thực hiện, các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây có thể bao gồm các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II sau đây:

[Công thức hóa học II]



trong đó,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

Z_5 đến Z_8 độc lập với nhau là CR_2, CR_3, CH hoặc N, trong đó Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N, bao gồm CR_2, CR_3 và hai N, hoặc bao gồm CR_2, CR_3 và hai CH;

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, $N(R_b)(R_c)$, NH-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R_b)(R_c)$, NH-O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc $NHC(=O)$-R_5,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), $C(=O)$-$N(R_b)(R_c)$, $C(=O)$-R_6, -$N(R_b)(R_c)$, (C_1-C_4 alkyl)-$N(R_b)(R_c)$, O-(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), $C(=O)O$-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-$C(=O)$-R_7 hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-$C(=O)$-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là H, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc C(=O)-R_9,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl);

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, O-(C_1-C_4 alkyl), C_3-C_7 xycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-N(R_b)(R_c),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, X hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)NH(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-C_1-C_4 alkyl, C(=O)-C_2-C_{10} heteroaryl, C(=O)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_3-C_{10} xycloalkyl);

X là nguyên tử halogen; và

n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo phương án thực hiện, trong công thức hóa học II trên đây,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

Z_5 đến Z_8 độc lập với nhau là CR_2, CR_3, CH hoặc N, trong đó Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N hoặc bao gồm CR_2, CR_3 và hai CH (tuy nhiên, Z_6 là N khi Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N);

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, $N(R_b)(R_c)$ hoặc C_2-C_{10} heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -$N(R_b)(R_c)$, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6, R_8, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

X là nguyên tử halogen; và

n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo phương án thực hiện, trong công thức hóa học II trên đây,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

Z_5 đến Z_8 độc lập với nhau là CR_2, CR_3, CH hoặc N, trong đó Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N hoặc bao gồm CR_2, CR_3 và hai CH (tuy nhiên, Z_6 là N khi Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N);

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, $N(R_b)(R_c)$ hoặc C_2-C_{10} heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -$N(R_b)(R_c)$, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-

(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6, R_8, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

X là nguyên tử halogen; và

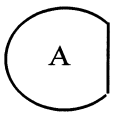
n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo phương án thực hiện, trong công thức hóa học I trên đây,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H hoặc X, và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

K là O;

R_1 là CF_3 hoặc CF_2H;



là phenylen hoặc pyridinylen,

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, N(R_b)(R_c) hoặc C_2-C_5 heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_5 heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4

alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6 là C_1-C_4 alkyl, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-OH;

R_8 là O-(C_1-C_4 alkyl);

R_{10} là C_1-C_4 alkyl;

R_{11} là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl), trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

X là F, Cl hoặc Br; và

n là 0 hoặc 1.

Theo sáng chế, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng không chỉ có hoạt tính ức chế HDAC6, mà còn có tác dụng phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bằng cách ức chế chọn lọc HDAC6.

Ngoài ra, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol của sáng chế có hoạt tính ức chế chọn lọc HDAC6, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 như ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh thần kinh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh, v.v...

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế chỉ được sử dụng để mô tả phương án thực hiện mẫu nhất định và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế. Dạng số ít cũng bao gồm dạng số nhiều, trừ khi được chỉ ra rõ ràng trong từng trường hợp. Trong sáng chế, các thuật ngữ như "bao gồm", "có" hoặc tương tự nhằm biểu thị sự hiện diện của các tính năng, bước, cấu trúc hoặc tổ hợp của chúng được mô tả ở đây mà không loại trừ khả năng có mặt hoặc thêm một hoặc nhiều tính năng, bước, cấu trúc hoặc tổ hợp của chúng.

Tất cả các thuật ngữ được sử dụng ở đây bao gồm các thuật ngữ kỹ thuật hoặc khoa học có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế đề cập đến, trừ khi được định nghĩa khác. Các thuật ngữ như được định nghĩa trong từ điển được sử dụng thông thường phải được giải thích để có nghĩa tương đương với nghĩa theo ngữ cảnh trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan, và không được giải thích theo nghĩa lý tưởng hoặc quá trang trọng, trừ khi được xác định rõ ràng trong sáng chế.

Theo sáng chế, thuật ngữ "được thế" biểu thị một nhóm có nhóm thế thay thế ít nhất một hydro trên cacbon của chuỗi chính. "Sự thay thế", "có thể thay thế bởi ~" hoặc "được thế bởi ~" được định nghĩa để bao gồm các điều kiện ngầm định, trong đó sự thay thế tuân theo hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và nhóm thế và tạo ra hợp chất được ổn định bằng cách thay thế, ví dụ, hợp chất không bị biến đổi tự nhiên bằng cách sắp xếp lại, đóng vòng, loại bỏ, v.v...

Theo sáng chế, "C_{x-y}" có nghĩa là có các nguyên tử cacbon trong phạm vi từ x đến y.

Theo sáng chế, "alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhóm hydrocacbon no phân nhánh, và bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, v.v...

Theo sáng chế, "haloalkyl" có nghĩa là nhóm chức trong đó ít nhất một hydro của ankyl được xác định ở trên được thế bởi một nguyên tử halogen F, Cl, Br hoặc I.

Theo sáng chế, "alkylen" có nghĩa là nhóm chức hóa trị hai được tạo ra từ nhóm alkyl như đã định nghĩa ở trên.

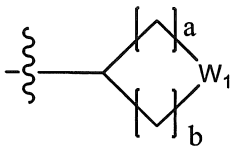
Theo sáng chế, "aryl" bao gồm cấu trúc thơm đơn vòng hoặc cấu trúc thơm đa vòng, cũng như cấu trúc trong đó vòng hydrocacbon no được dung hợp thành nhóm thơm đơn vòng hoặc thơm đa vòng. Aryl bao gồm phenyl, biphenyl, naphatalenyl, tetrahydronaphatalenyl, anthraxenyl, phenanthrenyl, pyrenyl, v.v…

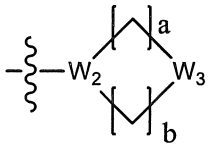
Theo sáng chế, "dị aryl" (heteroaryl) có nghĩa là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon của aryl được xác định ở trên được thế bởi nitơ (N), oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S). Dị aryl bao gồm pyridinyl, thiophenyl, triazolyl, tetrazolyl, benzodioxolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzopyrolyl, furanyl, pyrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, isoquinolinyl, carbazolyl, benzoxazolyl, benzodioxazolyl, benzodioxinyl, benzimidazolyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, purinyl, indolizinyl, chromanyl, chromenyl, dihydrobenzodioxinyl, v.v…, nhưng không giới hạn.

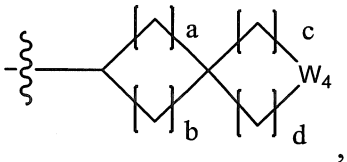
Theo sáng chế, "xycloalkyl" có nghĩa là vòng hydrocacbon no thường có số nguyên tử cacbon xác định, và vòng hydrocacbon bão hòa được gọi chung là cấu trúc đơn vòng và đa vòng, và cấu trúc vòng trong đó có ít nhất hai vòng chia sẻ ít nhất một nguyên tử cacbon (ví dụ, vòng xoắn, vòng bắc cầu, v.v…). Xycloalkyl bao gồm xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, tetrahydronaphatalenyl, v.v…, nhưng không giới hạn.

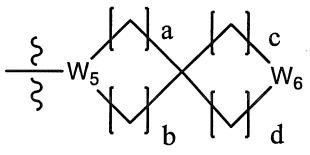
Theo sáng chế, "haloxycloalkyl" có nghĩa là nhóm chức trong đó ít nhất một hydro của xycloalkyl được xác định ở trên được thế bằng một nguyên tử halogen F, Cl, Br hoặc I.

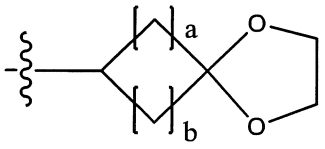
Theo sáng chế, "dị xycloalkyl" (heteroxycloalkyl) bao gồm dị vòng đơn và đa vòng no chứa một đến bốn dị nguyên tử được chọn lọc độc lập với nhau từ nhóm bao gồm nitơ (N), oxy (O) và lưu huỳnh (S), và cấu trúc vòng trong đó có ít nhất hai vòng chia sẻ ít nhất một nguyên tử cacbon (ví dụ, vòng xoắn, vòng cầu nối, v.v…).

Theo sáng chế, heteroxycloalkyl có thể bao gồm 

, 

, 

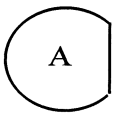
, 

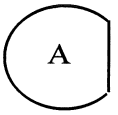
hoặc 

. Trong trường hợp này, W_1 đến W_6 độc lập với nhau là N, NH, O, S hoặc SO_2 và a đến d độc lập với nhau là số nguyên được chọn từ 1, 2 hoặc 3.

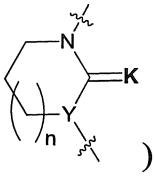
Theo sáng chế, các ví dụ cụ thể của heteroxycloalkyl có thể bao gồm oxiranyl, oxetanyl, morpholinyl, thiethanyl, azetidin, pyrolidinyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyran 1,1-dioxit, 6-azabixyclo[3,2,1]octanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2-oxaspiro[3,3]heptanyl, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanyl, v.v..., nhưng không giới hạn.

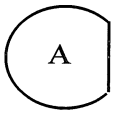
Theo sáng chế, "dị xycloalkenyl" (heteroxycloalkenyl) có nghĩa là cấu trúc bao gồm ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ từ các vòng dị vòng đơn và đa vòng chứa một đến bốn dị nguyên tử được chọn độc lập từ nhóm bao gồm nitơ (N), oxy (O) và lưu huỳnh (S). Heteroxycloalkenyl bao gồm includes tetrahydropyridinyl, dihydropyranyl, dihydrothiopyranyl, dihydropyrolyl, dihydrofuranyl, dihydrothiophenyl, v.v..., nhưng không giới hạn.

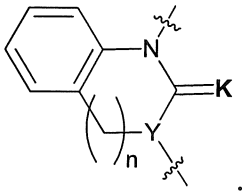
Theo sáng chế, 

biểu diễn cấu trúc được hợp nhất bằng cách chia sẻ hai nguyên tử cacbon với một vòng khác, và hai nguyên tử cacbon dùng chung/hợp nhất có nghĩa là hai nguyên tử được sắp xếp thành một hàng. Liên quan đến 

, "arylen" có nghĩa là phenylen, naphatalenylen, v.v..., và "dị arylen" có nghĩa là pyrimidylen, pyridylen, v.v... có chứa ít nhất một dị nguyên tử, ví dụ, N, O hoặc S trong arylen nói trên. Trong trường hợp này, arylen nói trên và dị arylen nói trên được hợp nhất bằng cách chia sẻ hai

nguyên tử cacbon với một vòng khác (một vòng chứa Y có công thức hóa học I, có cấu trúc được biểu diễn bởi 

). Trong trường hợp này, hai nguyên tử cacbon được hợp nhất bằng cách chia sẻ arylen hoặc dị arylen là hai nguyên tử cacbon được sắp xếp thành một hàng trong số các nguyên tử cacbon tạo thành một vòng khác (một vòng chứa Y có công thức hóa học I). Ví dụ, nếu 

là phenylen, công thức hóa học I có thể bao gồm cấu trúc 

.

Theo sáng chế, "đồng phân lập thể" bao gồm đồng phân không đối quang và đồng phân quang học, trong đó đồng phân quang học không chỉ bao gồm đồng phân đối quang, mà còn là hỗn hợp của đồng phân đối quang và thậm chí là chất triệt quang (raxemat).

Theo sáng chế, "muối dược dụng" có nghĩa là muối thường được sử dụng trong ngành dược phẩm. Ví dụ, có các muối ion vô cơ được điều chế từ canxi, kali, natri, magie, v.v ...; muối axit vô cơ được điều chế từ axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iotic, axit pecloric, axit sulfuric, axit hydroiotic, v.v ...; muối axit hữu cơ được điều chế từ axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit sucxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbric, axit cacbonic, axit vanilic, v.v ...; muối axit sulfonic được điều chế từ axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalensulfonic, v.v ...; muối axit amin được điều chế từ glyxin, arginin, lysin, v.v ...; muối amin được điều chế từ trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin, picolin, v.v ...; và các loại tương tự, nhưng sáng chế không bị giới hạn bởi các loại muối được liệt kê.

Theo sáng chế, tốt nhất là, muối có thể bao gồm hydroclorua, phosphat, sunfat, trifloaxetat, xitrat, bromat, maleat hoặc tartrat.

Dược phẩm chứa các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol, sử dụng chúng và phương pháp điều trị bằng cách sử dụng dược phẩm này

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng làm thành phần hữu hiệu.

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị trị bệnh liên quan đến histon deaxetylaza (HDAC), bao gồm các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng làm thành phần hữu hiệu. Tốt nhất là, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị trị bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6 (HDAC6). công thức hóa học I giống như được định nghĩa trên đây.

Dược phẩm theo sáng chế ức chế chọn lọc HDAC6, do đó thể hiện tác dụng đáng kể trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6.

Các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 bao gồm ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: các bệnh truyền nhiễm như bệnh bò điên; ung thư như khối u lành tính (ví dụ, hội chứng loạn sản tủy) hoặc khối u ác tính (ví dụ, đa u tủy, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tuyến, ung thư vú, u ác tính, ung thư da, ung thư gan, ung thư não, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư đầu và cổ, ung thư miệng hoặc u thần kinh đệm); bệnh nội tiết, bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa như bệnh Wilson, bệnh thoái hóa tinh bột hoặc bệnh tiểu đường; rối loạn tâm thần và hành vi như trầm cảm hoặc hội chứng rett; các bệnh thần kinh như teo hệ thần kinh trung ương (ví dụ, bệnh múa giật Huntington, teo cơ tủy sống (SMA), mất điều hòa tiểu cầu (SCA)), bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer), rối loạn vận động (ví dụ, bệnh Parkinson), bệnh thần kinh (ví dụ, bệnh thần kinh di truyền (bệnh Charcot-Marie-Tooth), bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh viêm, bệnh thần kinh do thuốc, bệnh thần kinh vận động (ví dụ, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS)), bệnh thoái hóa hệ thần kinh trung ương (ví dụ, đa bệnh xơ cứng (MS)), hoặc tương tự; các bệnh về mắt và phần phụ ở mắt như viêm màng bồ đào; bệnh tuần hoàn như rung nhĩ, đột quỵ hoặc tương tự; bệnh hô hấp như hen suyễn; bệnh tiêu hóa như bệnh gan do rượu, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh loét ruột hoặc tương tự; bệnh da và mô dưới

da như bệnh vẩy nến; bệnh về hệ thống cơ xương và mô liên kết như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc tương tự; hoặc quái thai, dị dạng và sai lệch nhiễm sắc thể như ệnh thận đa nang di truyền gen trội nhiễm sắc thể thường (ADPKD), và cũng bao gồm các triệu chứng hoặc bệnh khác liên quan đến chức năng bất thường của histon deaxetyaza.

Các muối dược dụng giống như được mô tả trong các muối dược dụng của các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế.

Để sử dụng, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm ít nhất một loại chất mang dược dụng, ngoài các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol đã nêu, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng. Chất mang dược dụng được sử dụng có thể bao gồm dung dịch muối, nước vô trùng, dung dịch Ringer, dung dịch muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch maltodextrin, glyxerol, etanol và hỗn hợp của ít nhất một thành phần của chúng, và các chất phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm khuẩn, v.v..., có thể được thêm vào đó khi cần thiết. Ngoài ra, dược phẩm có thể được bào chế thành các dạng liều tiêm như dung dịch trong nước, hỗn dịch, nhũ tương, v.v..., thuốc viên, viên nang, hạt hoặc viên nén theo cách mà chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất làm trơn được thêm vào đó. Do đó, dược phẩm của sáng chế có thể là miếng dán, chất lỏng và dung dịch, thuốc viên, viên nang, hạt, viên nén, thuốc đạn, v.v... Các dạng bào chế này có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường được sử dụng để bào chế trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hoặc phương pháp được đề xuất trong Khoa học dược phẩm Remington (ấn bản mới nhất), Công ty xuất bản Mack, Easton PA, Mỹ, và dược phẩm đó có thể được bào chế thành nhiều dạng bào chế khác nhau tùy theo từng bệnh hoặc thành phần.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, được tiêm qua đường tĩnh mạch, tiêm dưới da, trong phúc mạc hoặc tại chỗ) theo phương pháp xác định, trong đó liều lượng của chúng thay đổi trong phạm vi tùy thuộc vào cân nặng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe và chế độ ăn uống của bệnh nhân, thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh và các yếu tố tương tự khác. Liều hàng ngày của các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể nằm trong khoảng 1 đến 1000 mg/kg, tốt nhất là 5 đến 100 mg/kg, và có thể được sử dụng

một lần mỗi ngày hoặc nhiều lần một ngày bằng cách chia liều lượng hàng ngày của hợp chất.

Ngoài các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm ít nhất một thành phần hữu hiệu thể hiện tác dụng y học giống hoặc tương tự như hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetyaza 6 (HDAC6), bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" dùng để chỉ một lượng hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, có hiệu quả trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế chọn lọc HDAC6 bằng cách sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng cho động vật có vú, kể cả người.

Phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 theo sáng chế không chỉ bao gồm việc tự xử lý các bệnh trước khi biểu hiện các triệu chứng của chúng, mà còn ức chế hoặc loại bỏ các triệu chứng đó bằng cách sử dụng các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol của sáng chế, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng. Trong quản lý bệnh, liều dự phòng hoặc điều trị của một thành phần hoạt tính nhất định có thể khác nhau tùy thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh và con đường sử dụng thành phần hoạt tính. Liều lượng và tần suất sử dụng có thể khác nhau tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, và phản ứng của từng bệnh nhân. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng lựa chọn liều lượng và cách sử dụng phù hợp, có xem xét các yếu tố ảnh hưởng. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 theo sáng chế có thể bao gồm thêm việc sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của thành phần hoạt tính bổ sung, hữu ích trong việc điều trị bệnh, cùng với các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây,

và thành phần hoạt tính bổ sung có thể thể hiện hiệu ứng cộng gộp hoặc tác dụng bổ sung cùng với các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

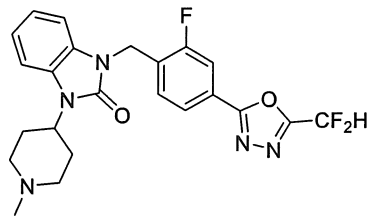
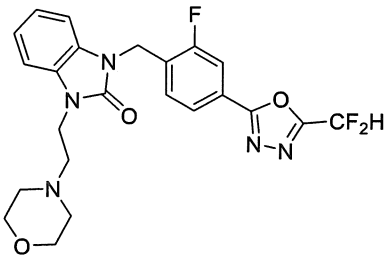
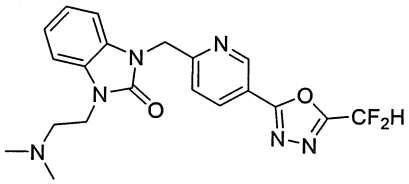
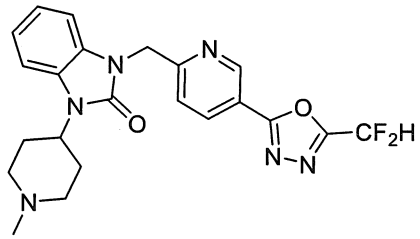
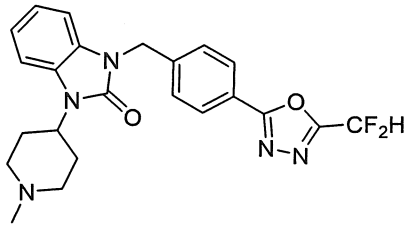
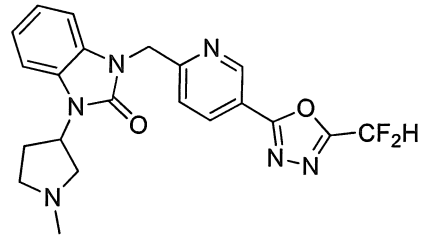
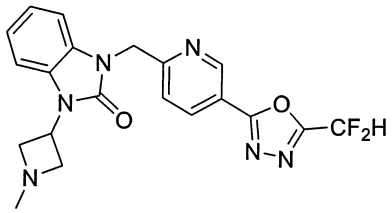
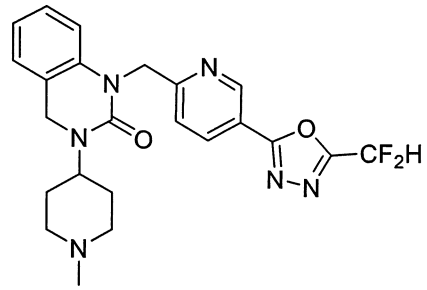
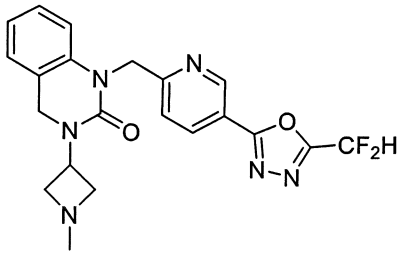
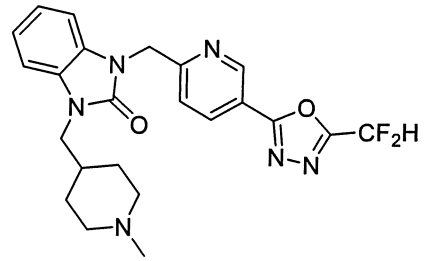
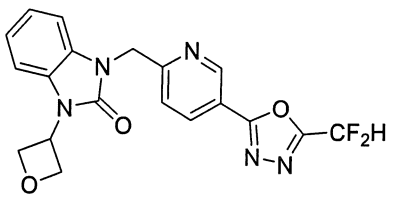
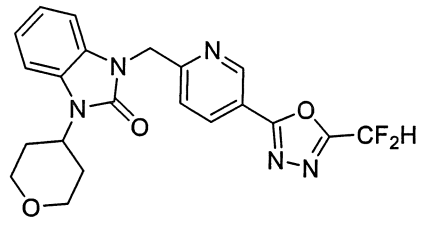
Sáng chế cũng đề xuất sử dụng các hợp chất có công thức hóa học I trên đây, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetyaza 6 (HDAC6). Để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol nói trên, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể được kết hợp với tá dược, chất pha loãng, chất mang dược dụng, v.v..., và có thể được bào chế thành dược phẩm phức hợp cùng với các thành phần hoạt tính khác, và do đó có tác dụng cộng gộp của các thành phần hoạt tính.

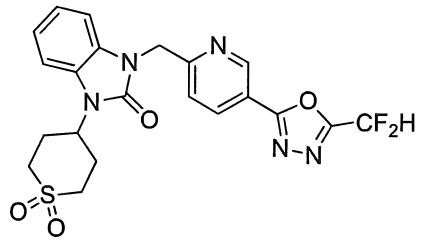
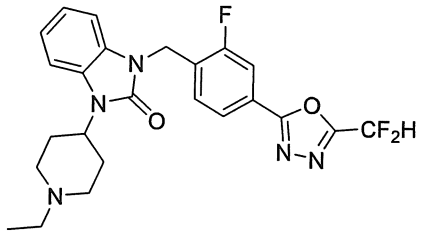
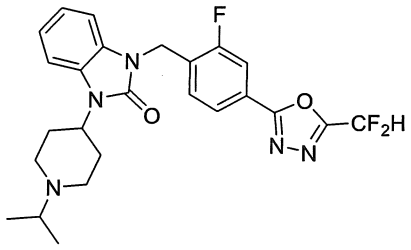
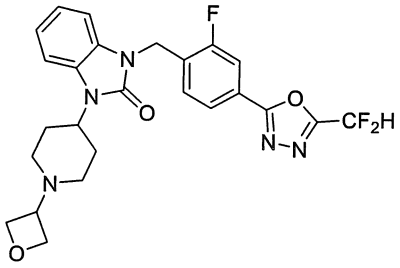
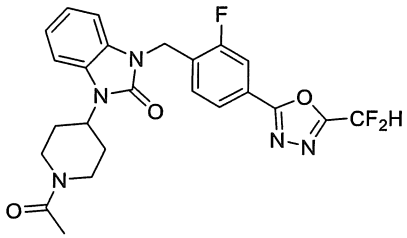
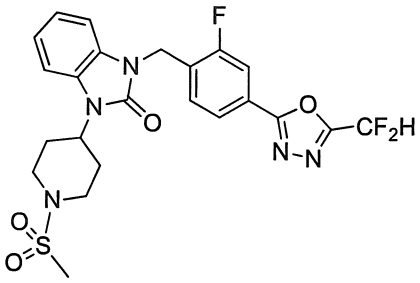
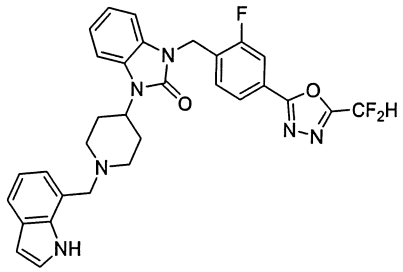
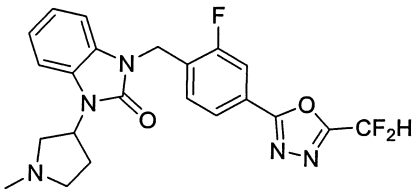
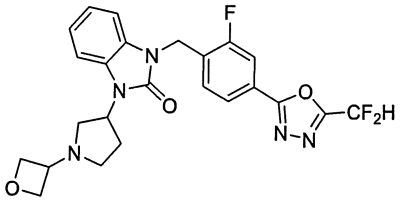
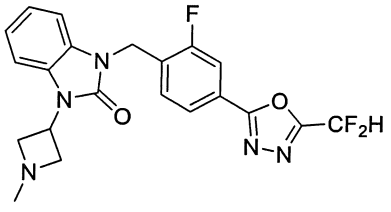
Sáng chế cũng đề xuất sử dụng các hợp chất có công thức hóa học I trên đây, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng để bào chế thuốc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetyaza 6 (HDAC6). Để sản xuất dược phẩm, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế, các đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có thể được kết hợp với tá dược, chất pha loãng, chất mang dược dụng, v.v..., và có thể được bào chế thành dược phẩm phức hợp cùng với các thành phần hoạt tính khác, và do đó có tác dụng cộng gộp của các thành phần hoạt tính.

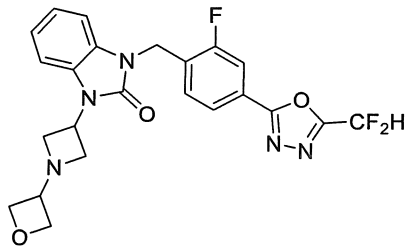
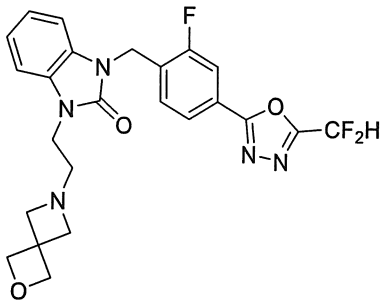
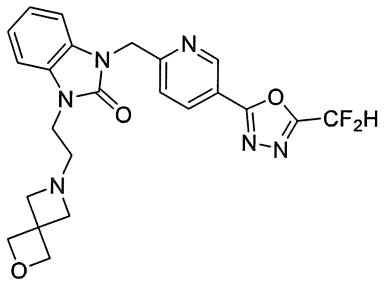
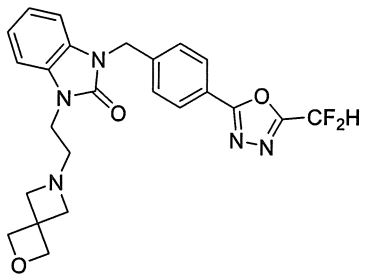
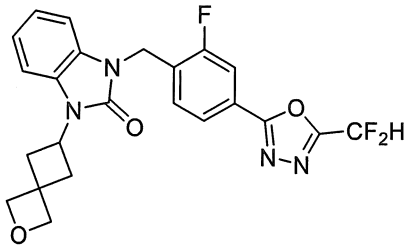
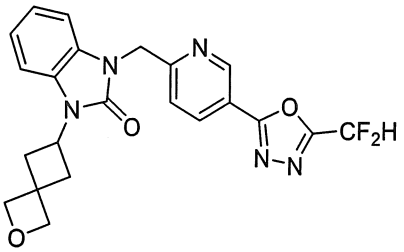
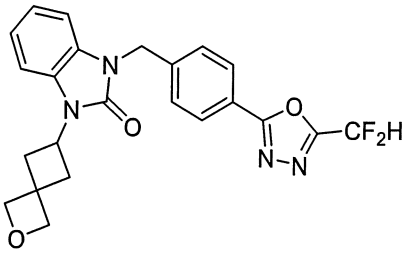
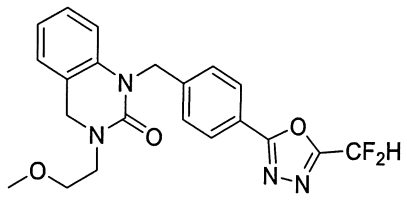
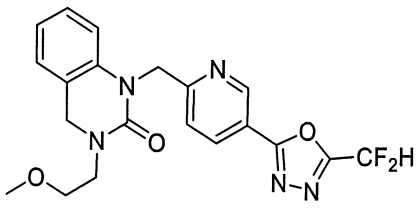
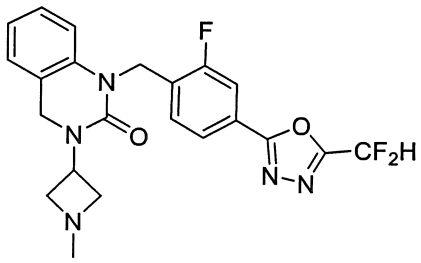
Các vấn đề được đề cập trong việc sử dụng, thành phần và phương pháp điều trị theo sáng chế đều được áp dụng như nhau, nếu không mâu thuẫn với nhau.

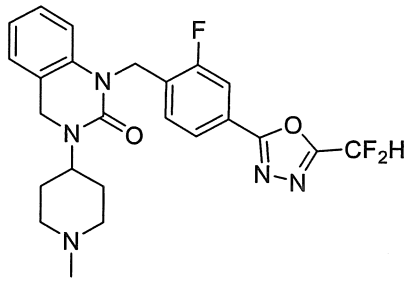
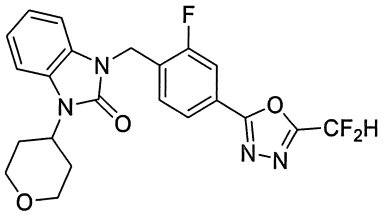
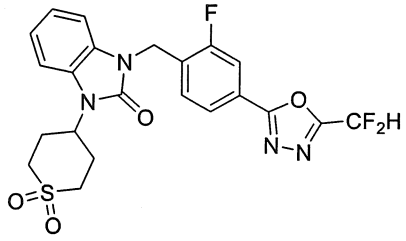
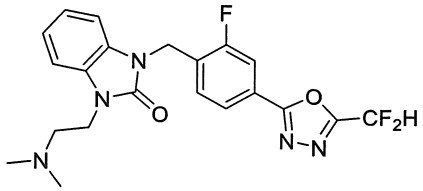
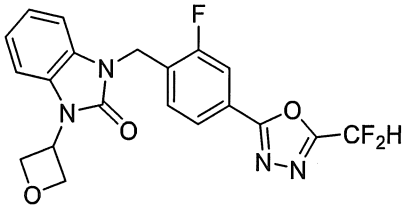
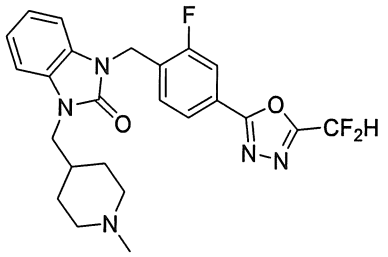
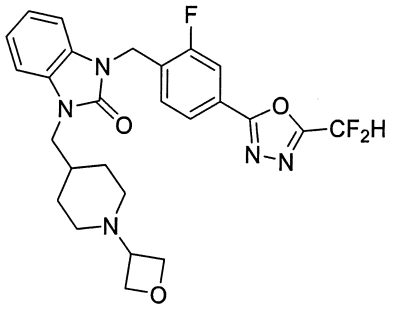
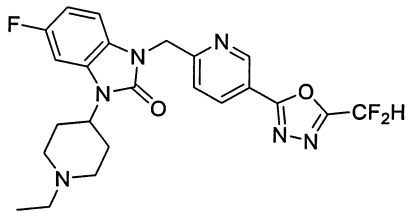
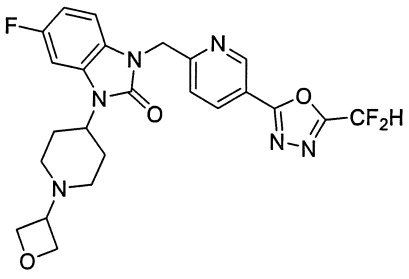
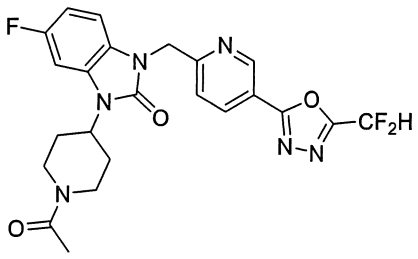
Theo sáng chế, các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I theo sáng chế, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng bao gồm các hợp chất như được trình bày ở bảng 1 sau đây.

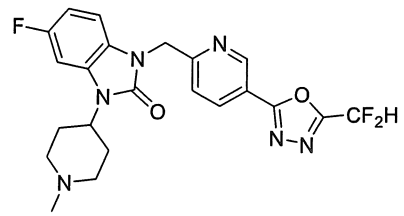
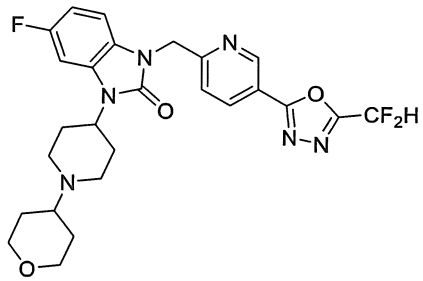
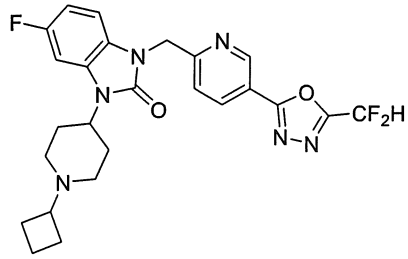
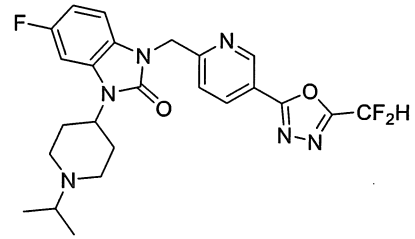
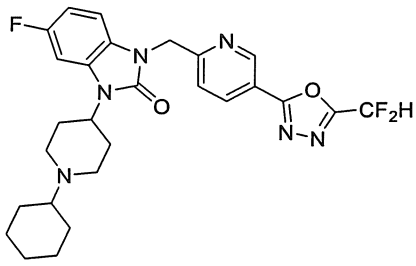
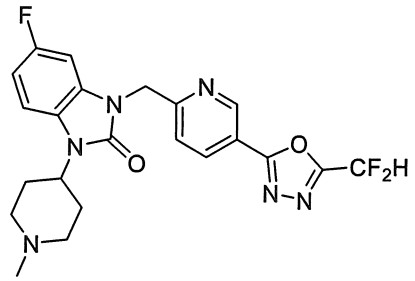
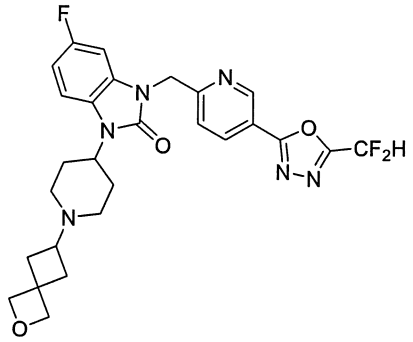
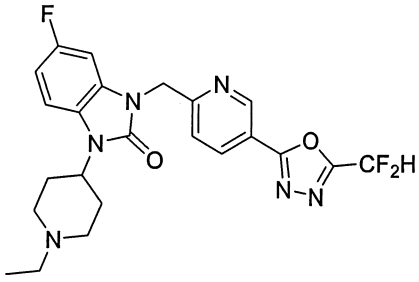
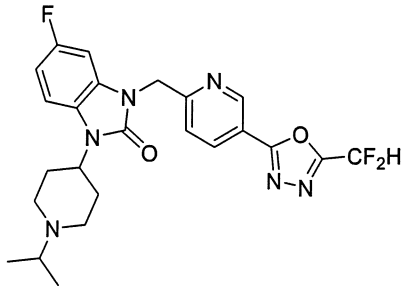
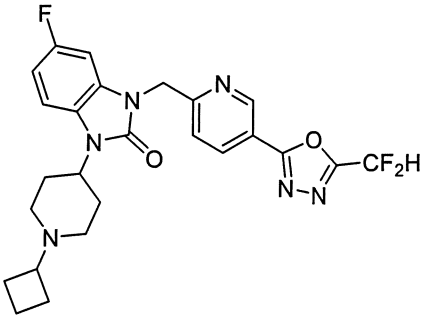
Bảng 1

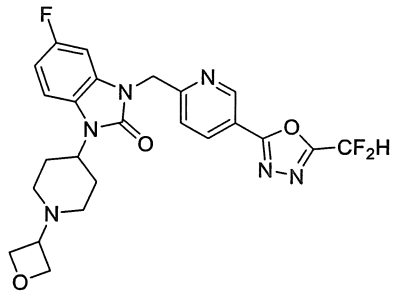
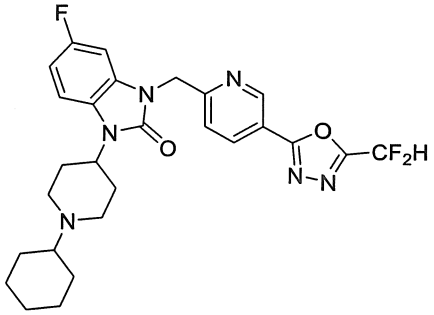
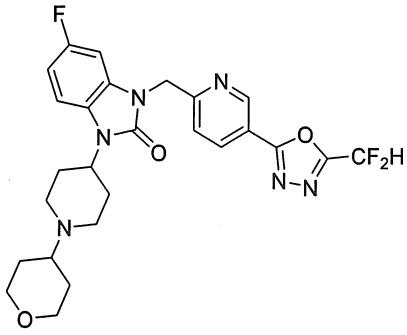
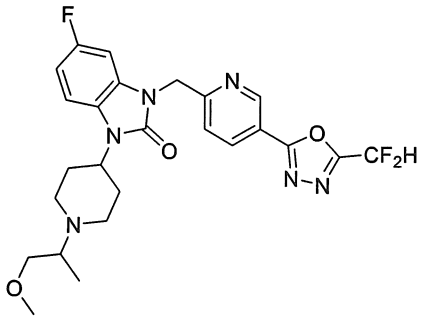
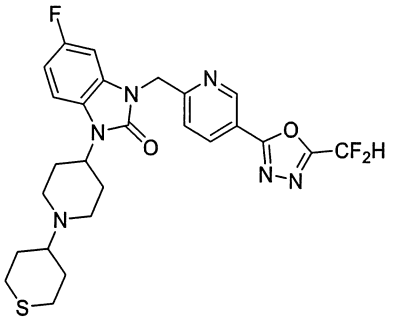
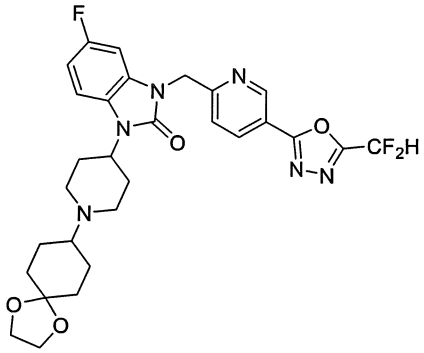
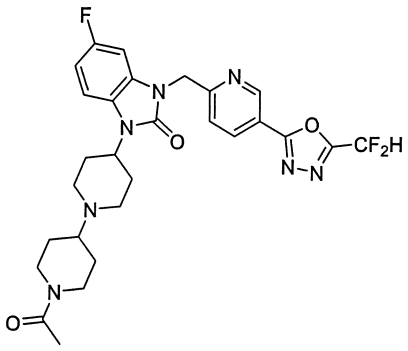
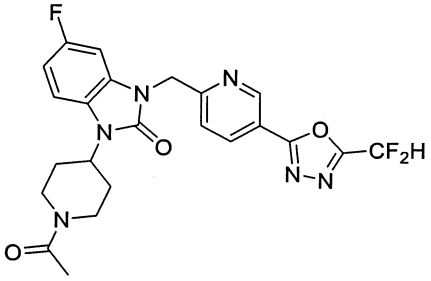
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

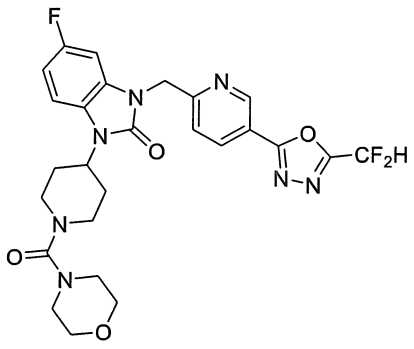
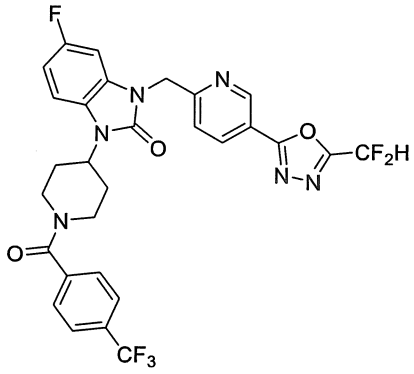
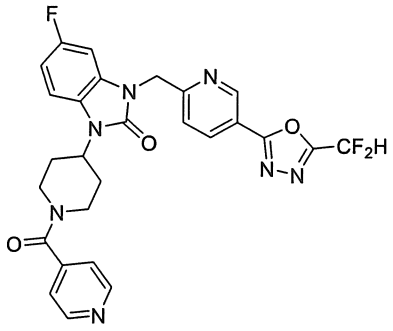
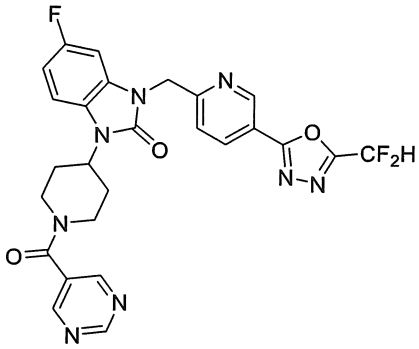
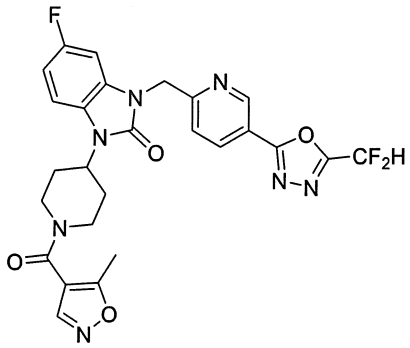
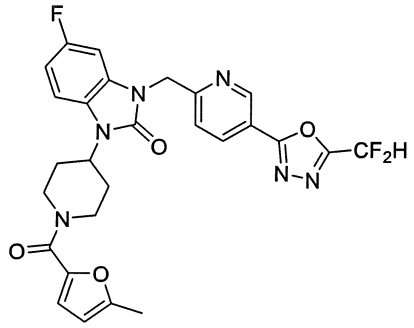
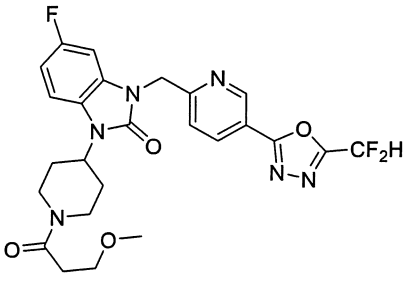
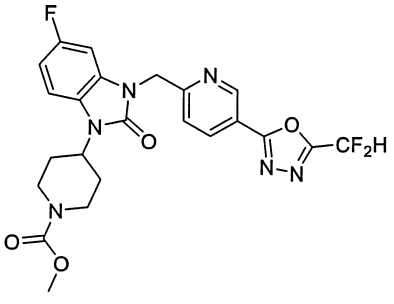
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

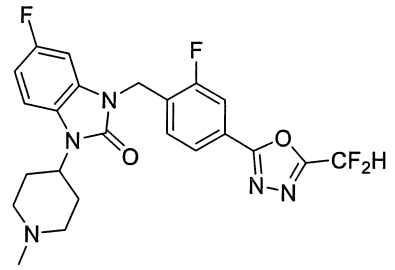
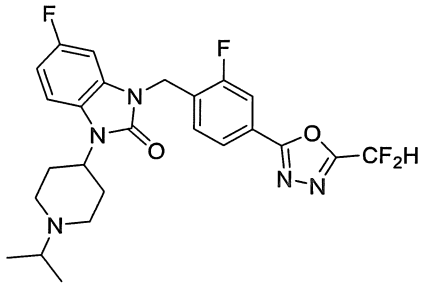
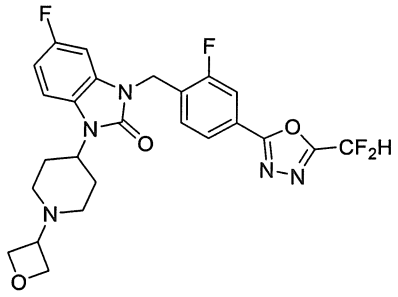
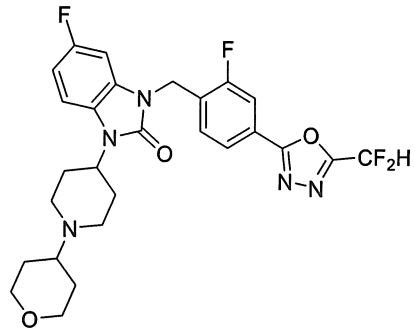
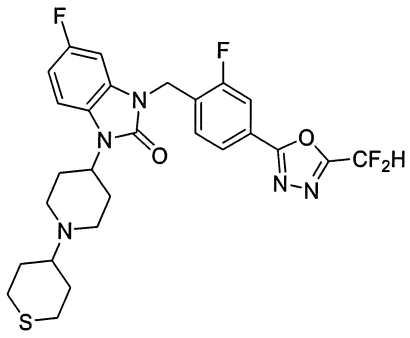
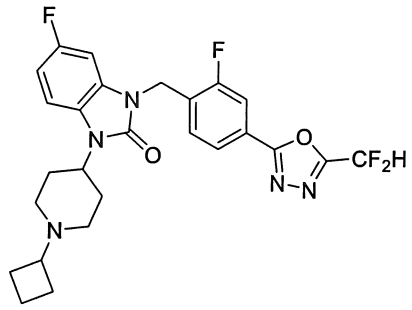
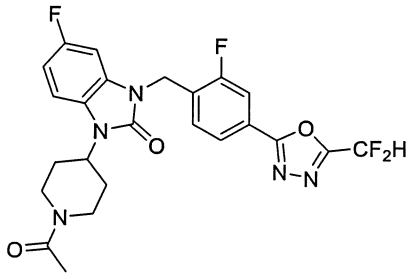
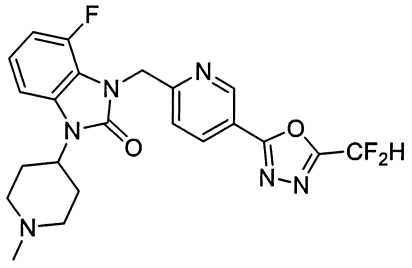
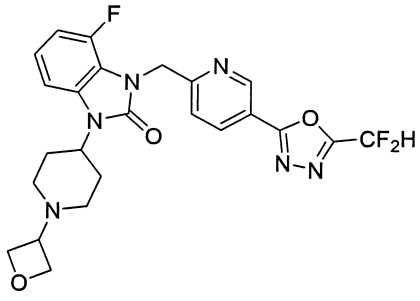
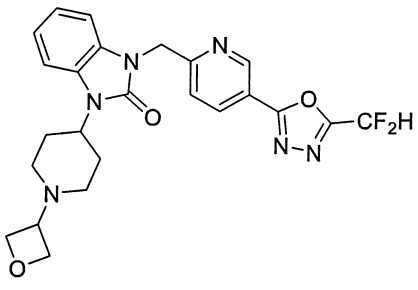
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

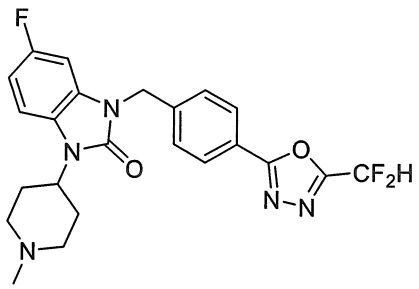
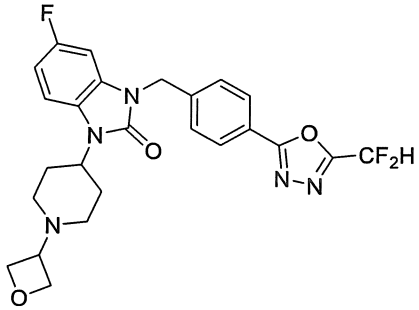
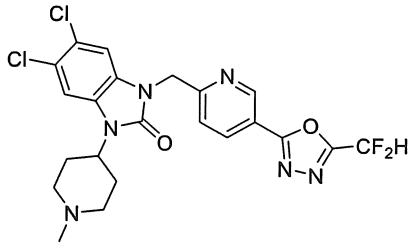
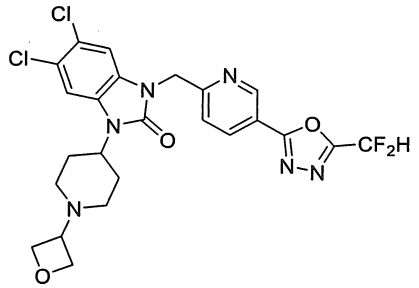
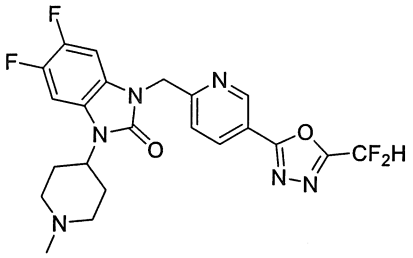
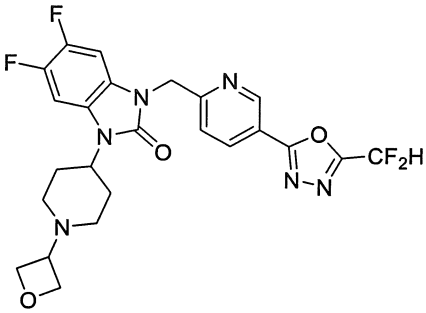
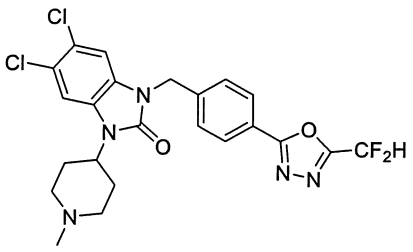
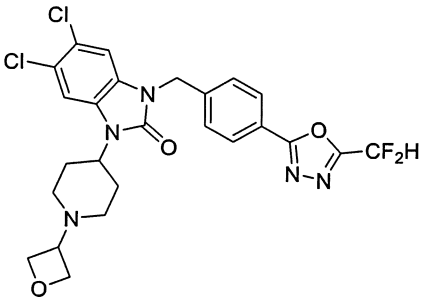
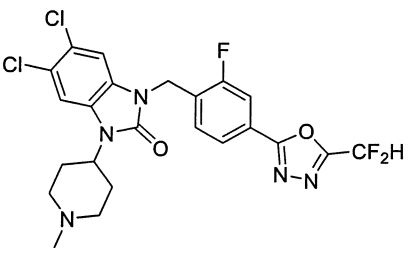
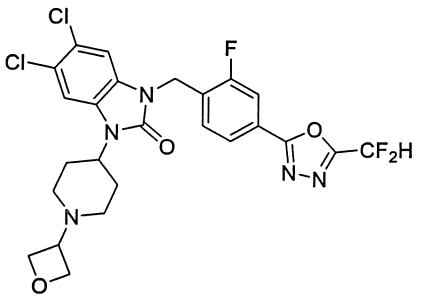
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

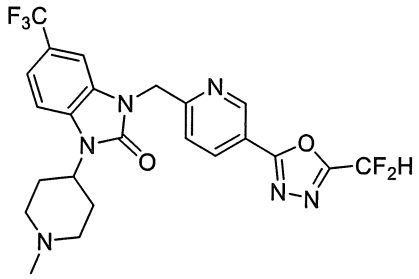
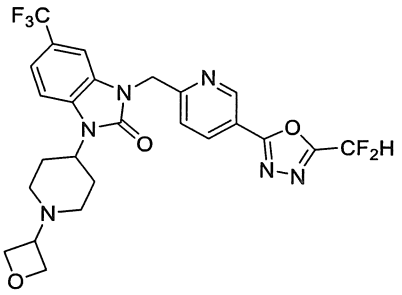
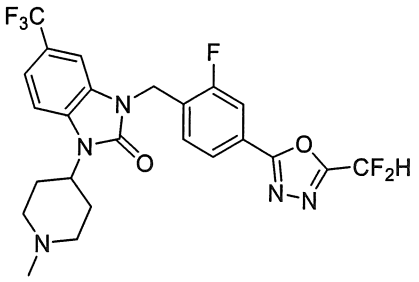
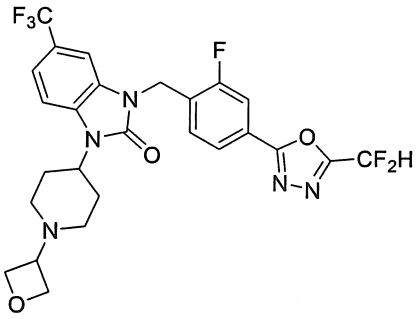
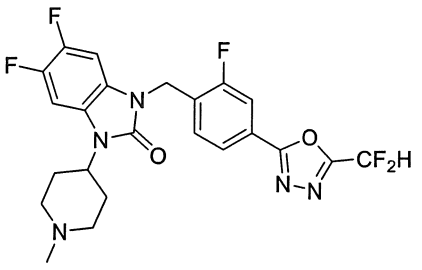
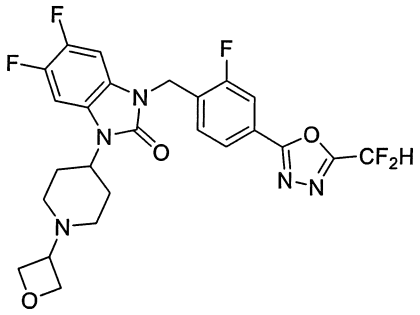
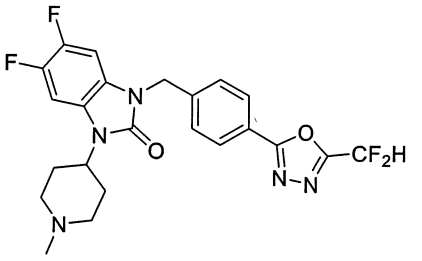
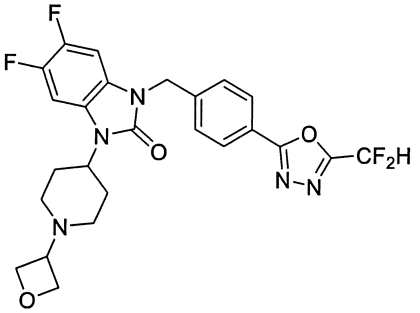
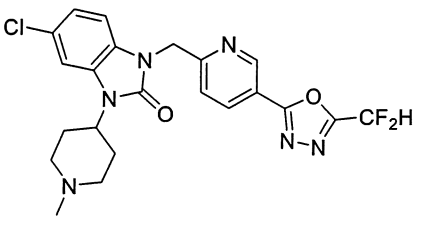
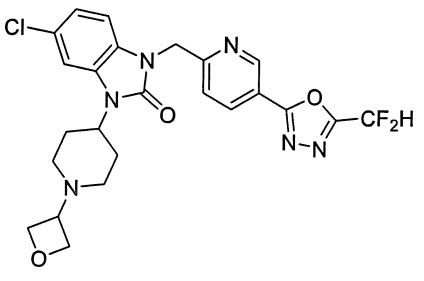
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

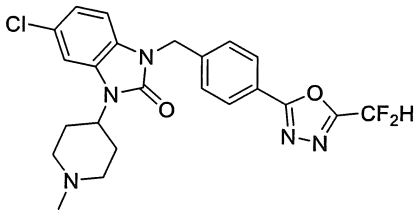
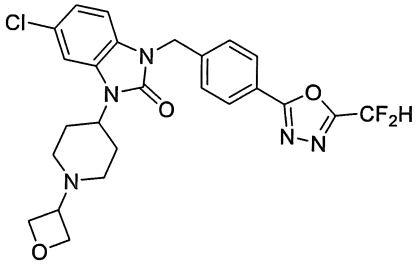
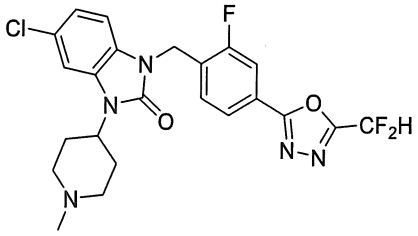
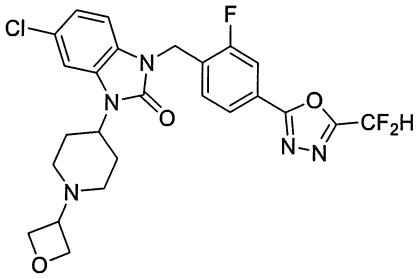
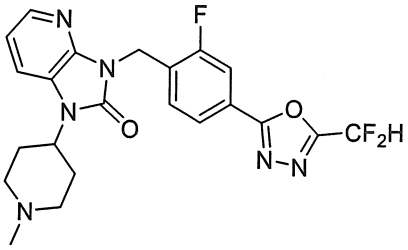
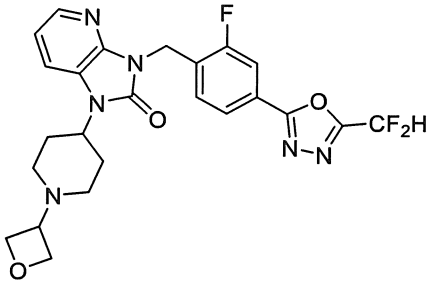
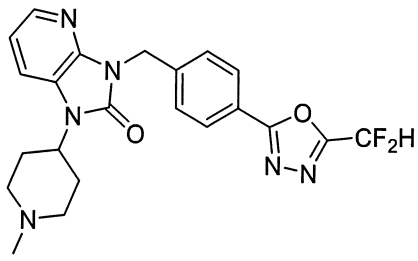
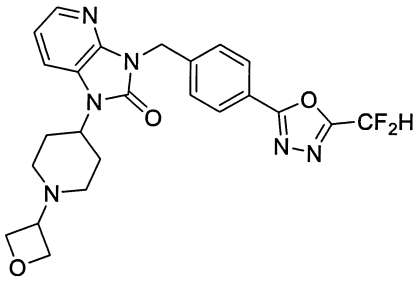
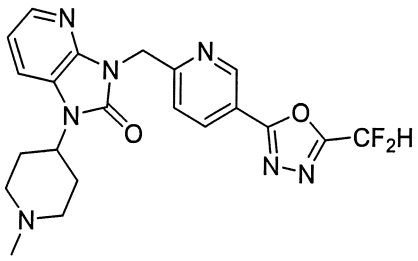
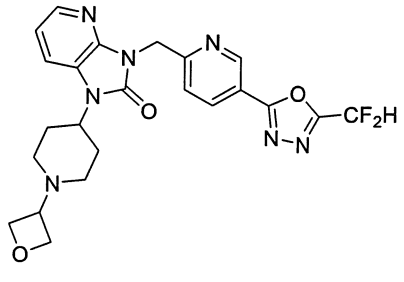
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

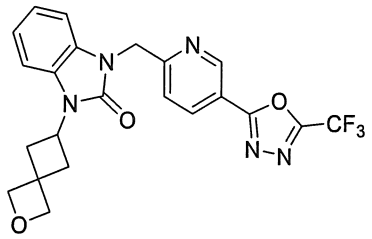
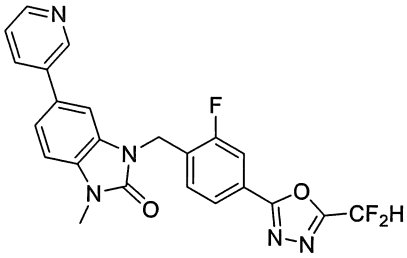
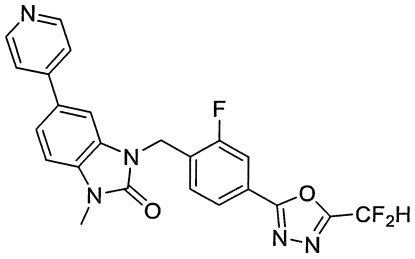
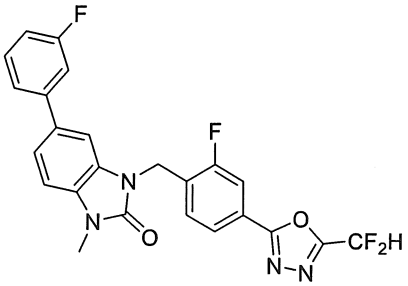
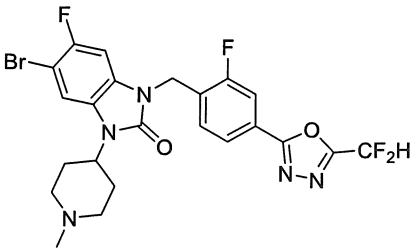
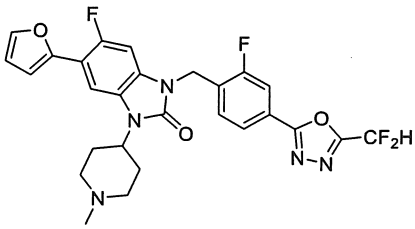
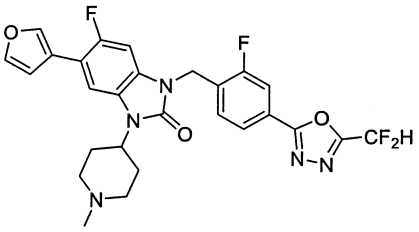
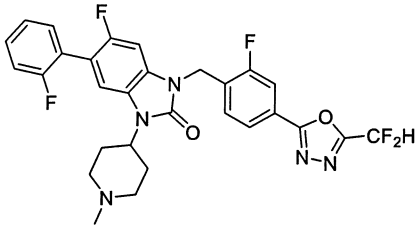
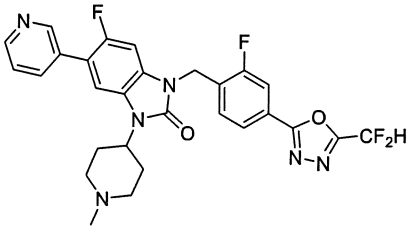
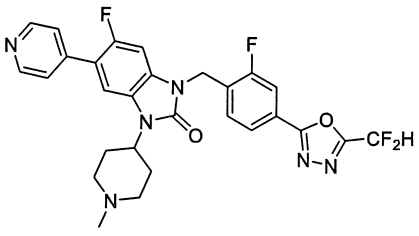
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

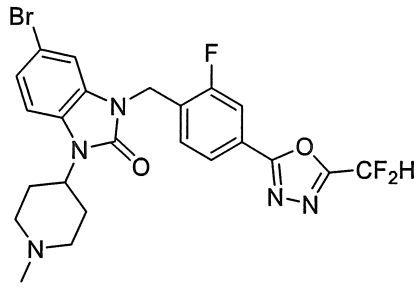
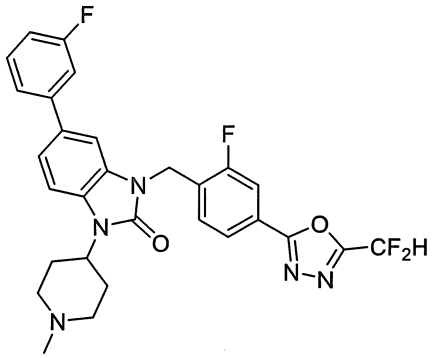
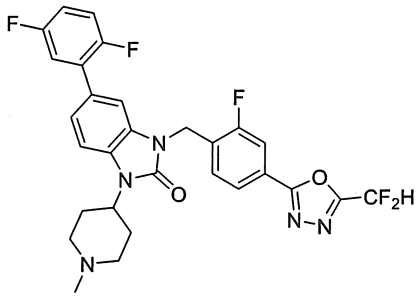
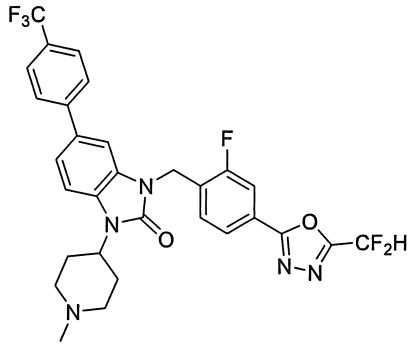
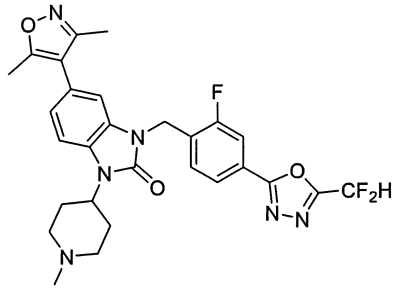
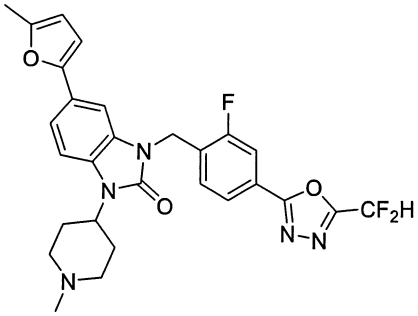
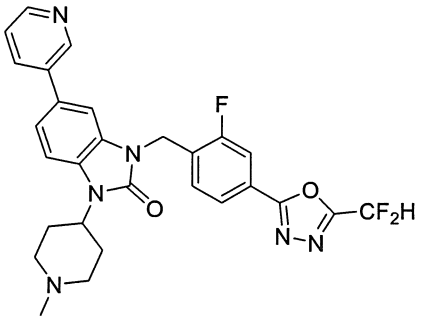
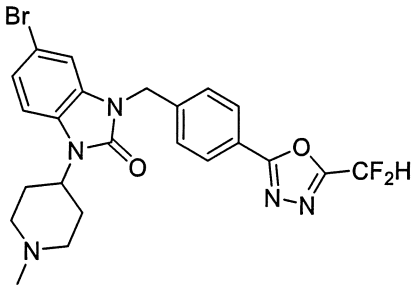
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

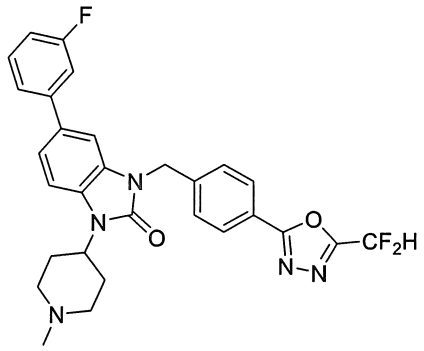
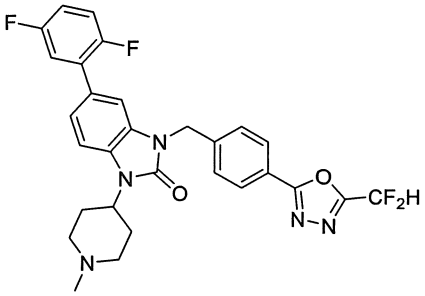
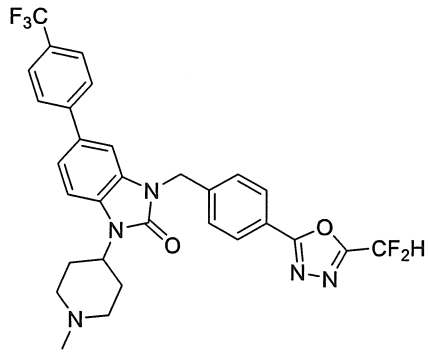
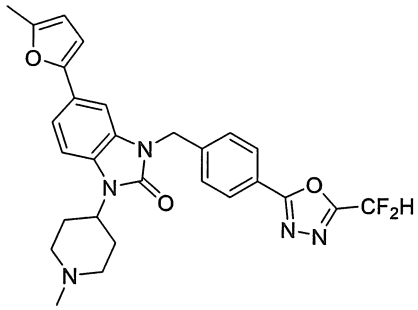
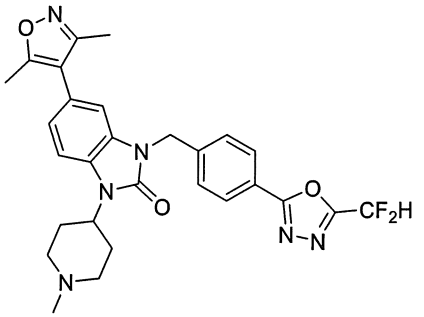
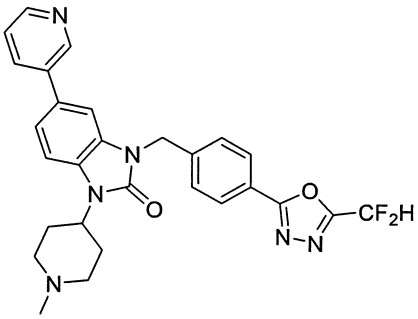
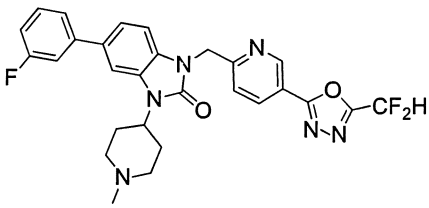
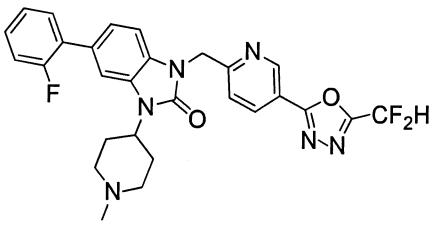
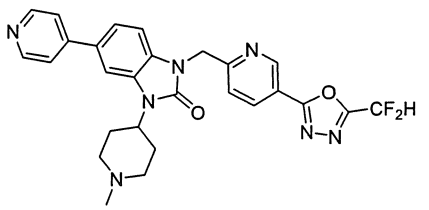
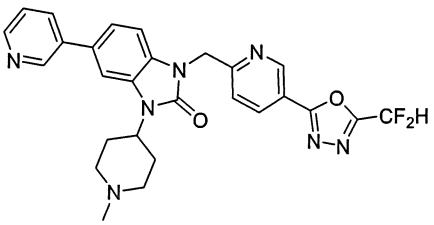
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

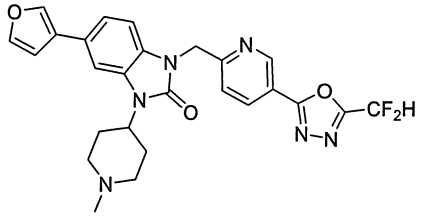
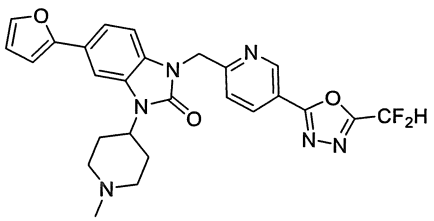
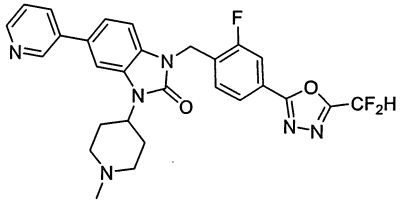
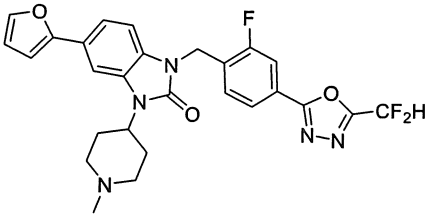
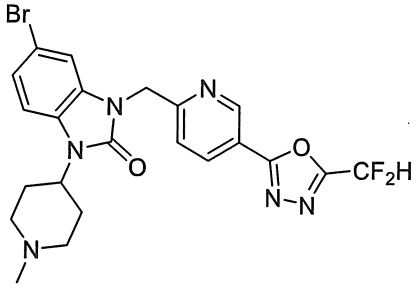
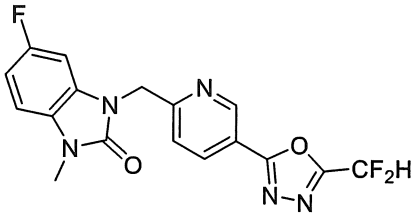
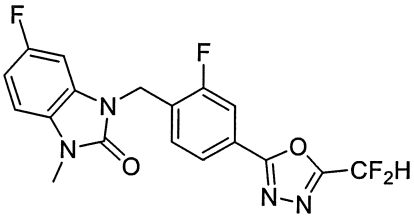
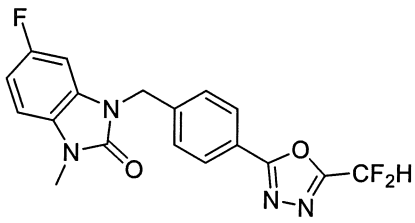
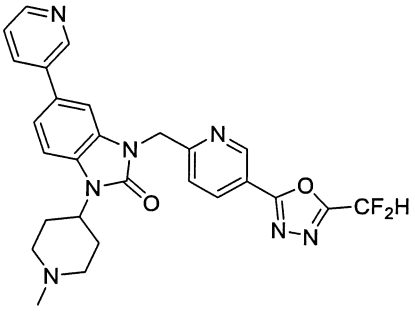
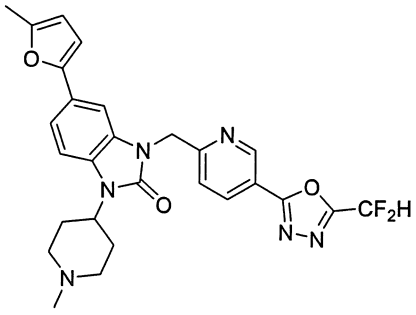
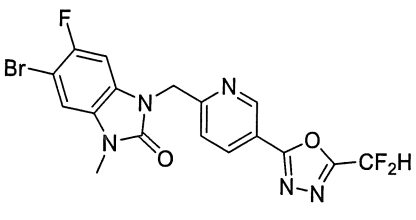
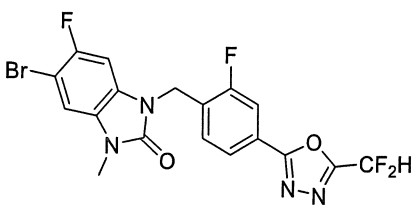
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

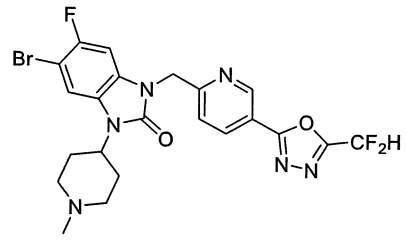
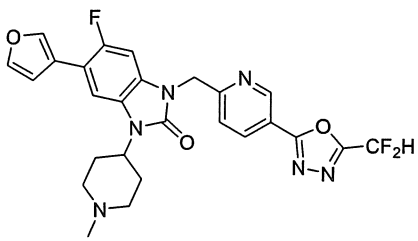
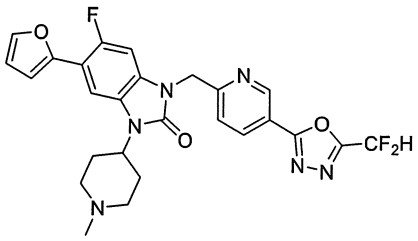
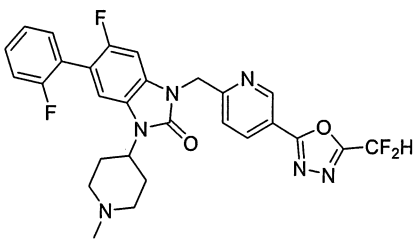
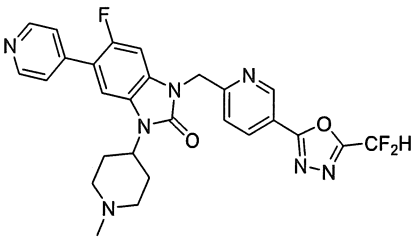
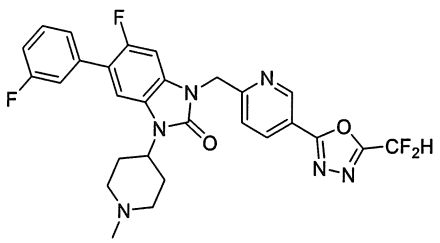
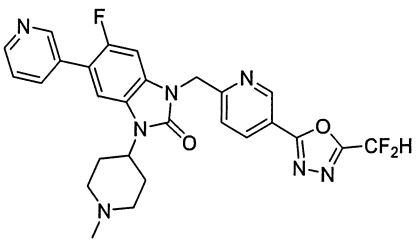
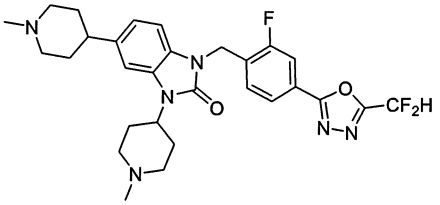
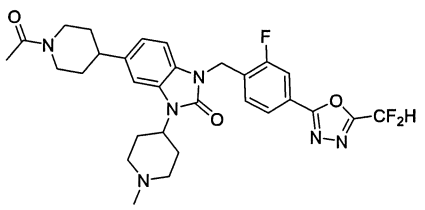
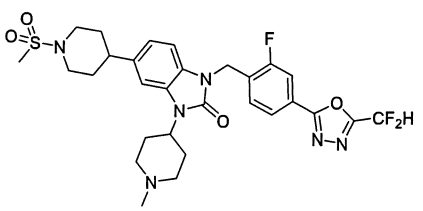
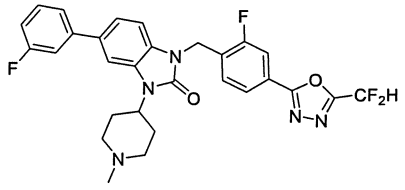
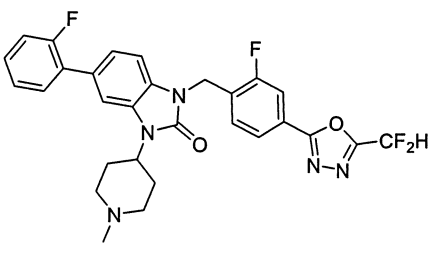
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

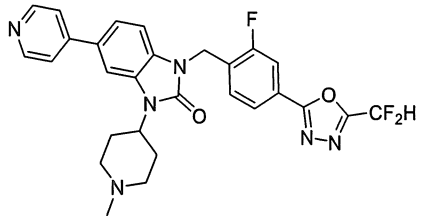
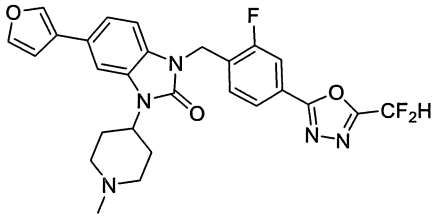
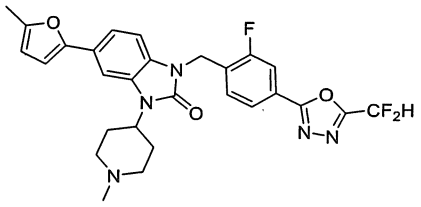
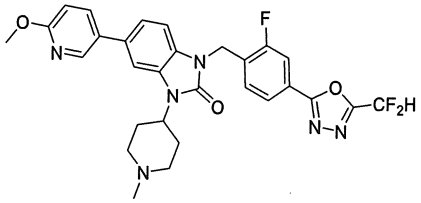
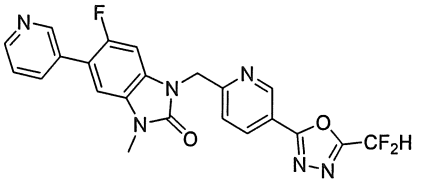
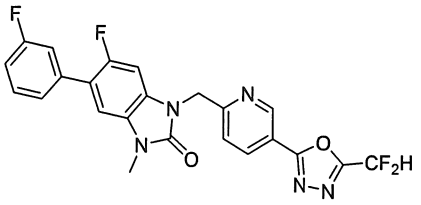
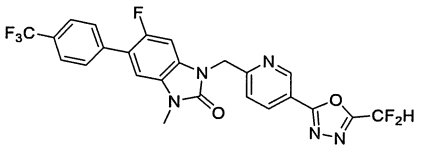
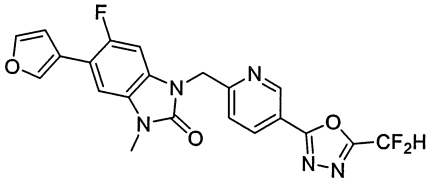
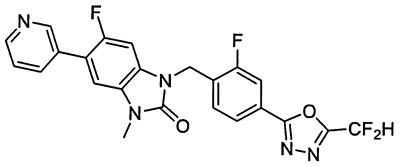
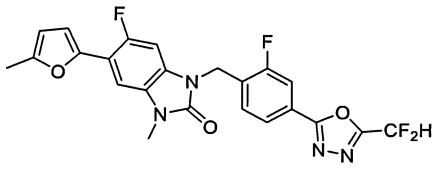
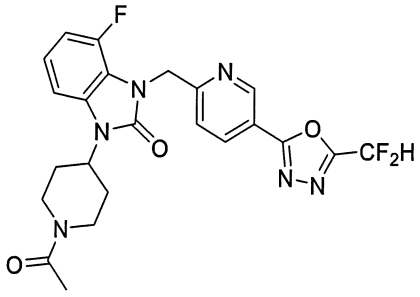
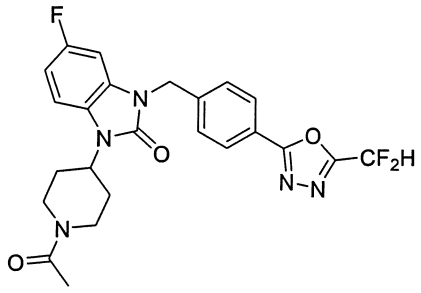
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

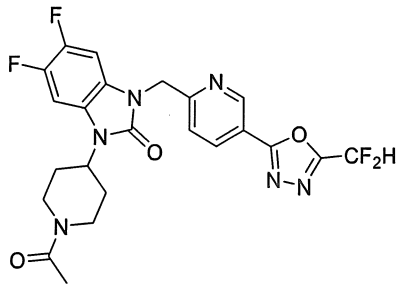
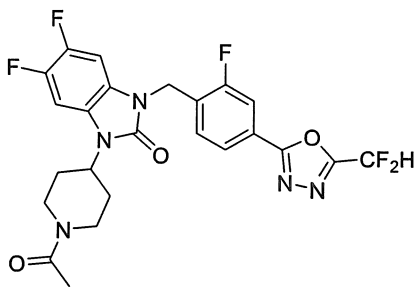
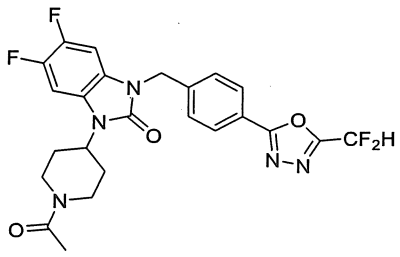
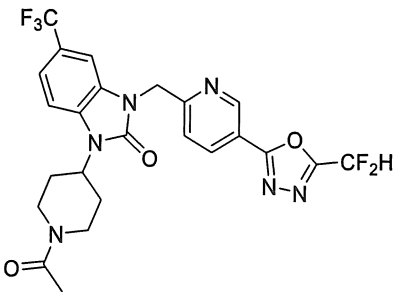
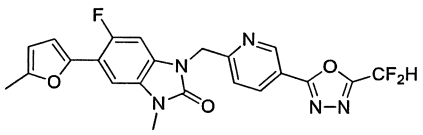
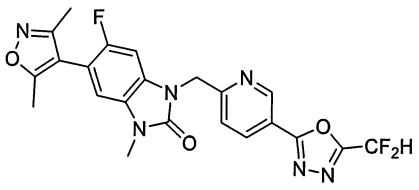
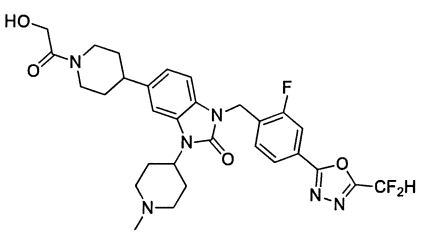
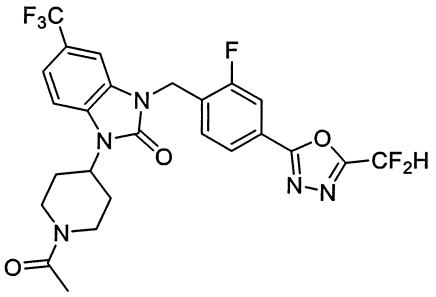
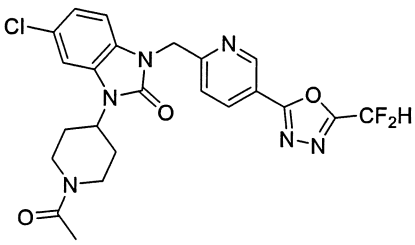
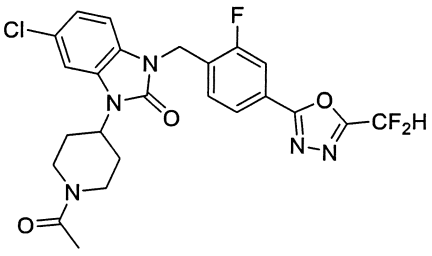
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

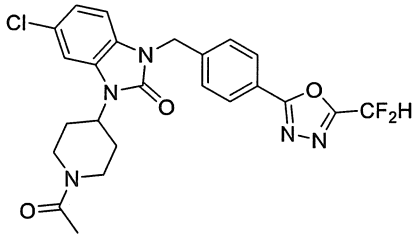
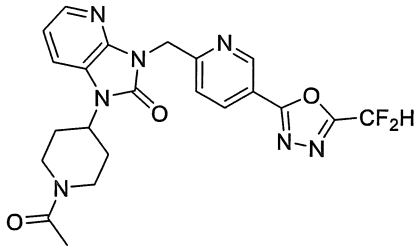
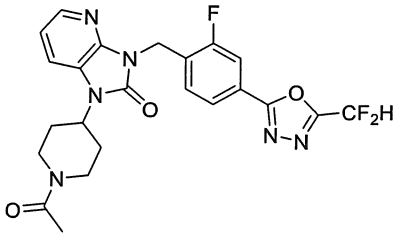
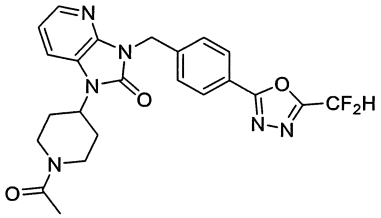
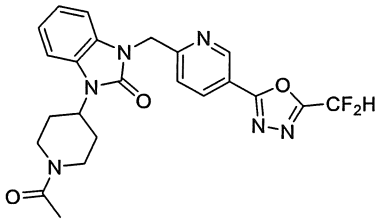
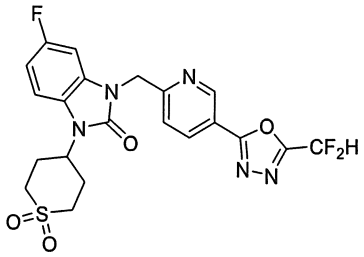
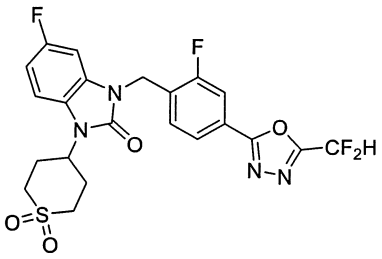
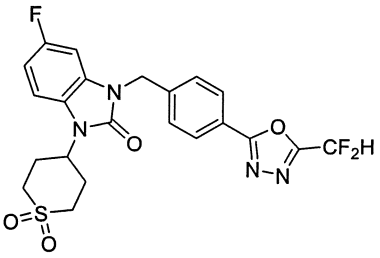
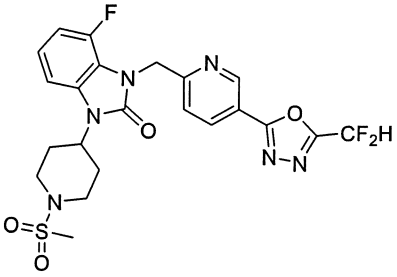
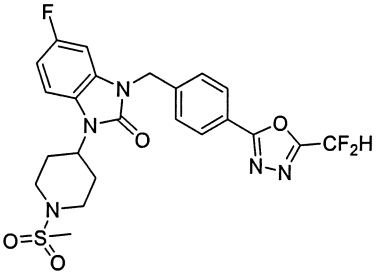
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

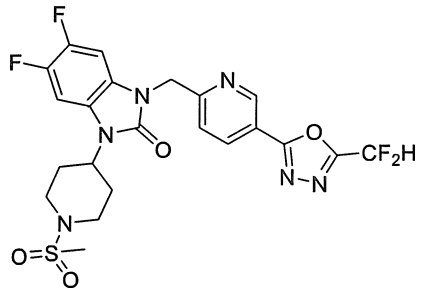
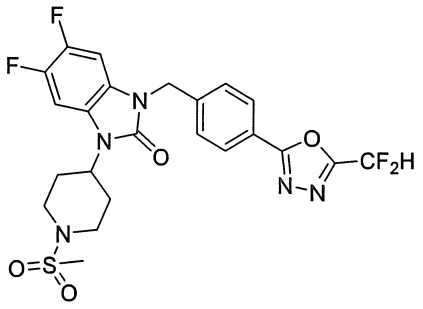
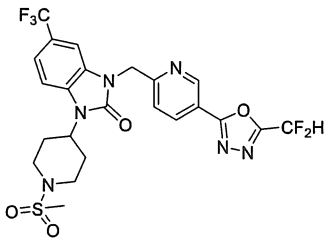
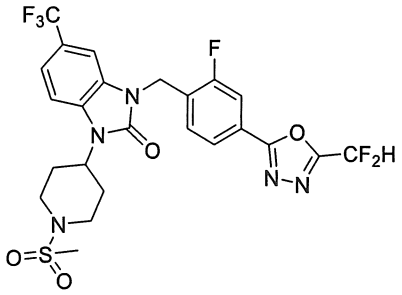
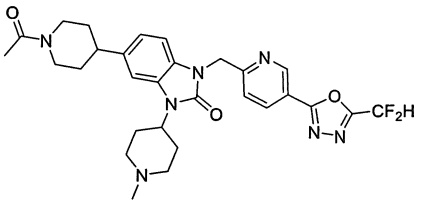
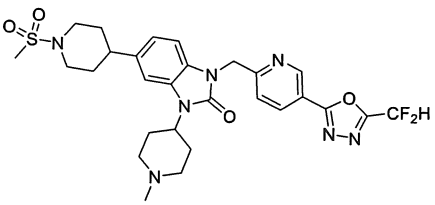
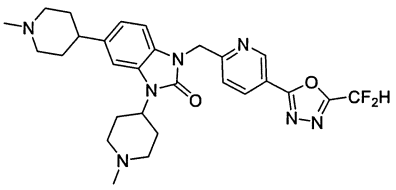
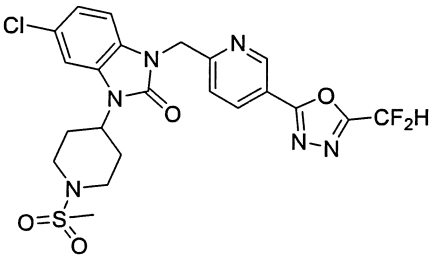
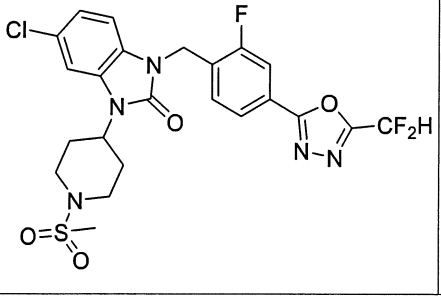
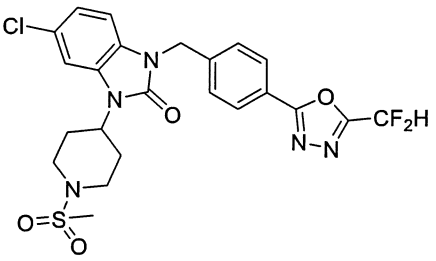
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

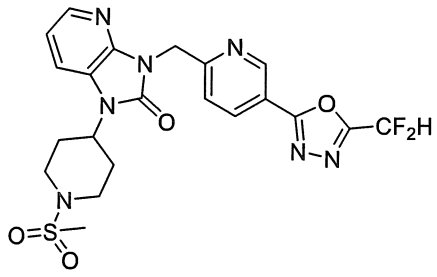
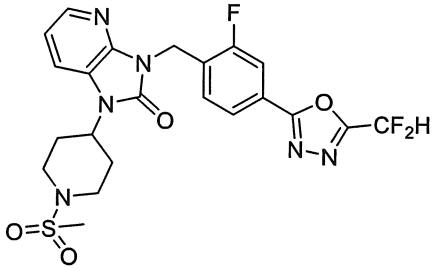
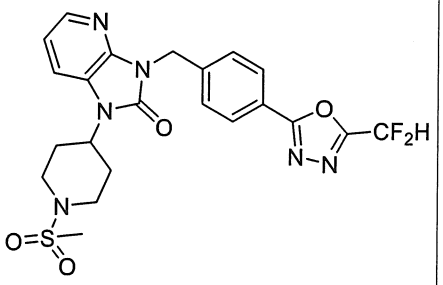
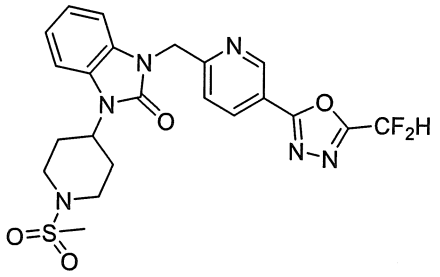
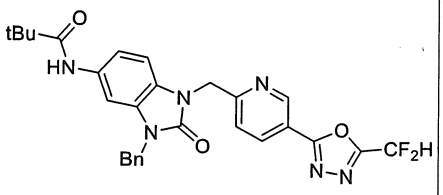
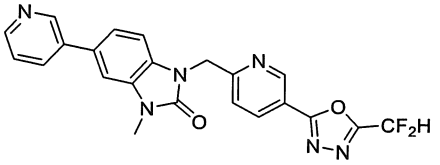
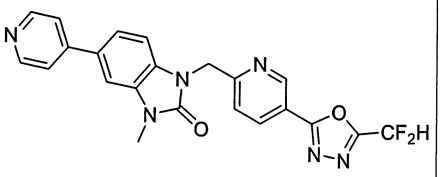
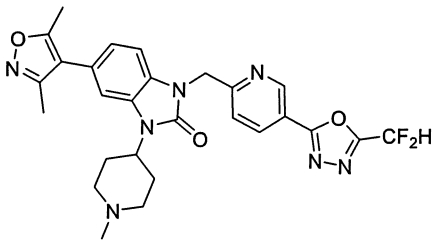
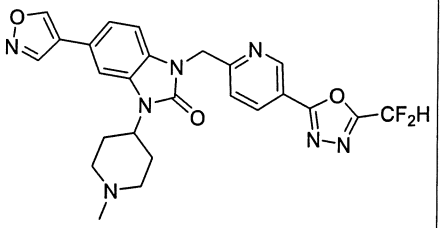
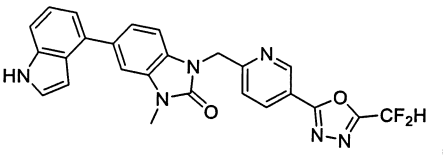
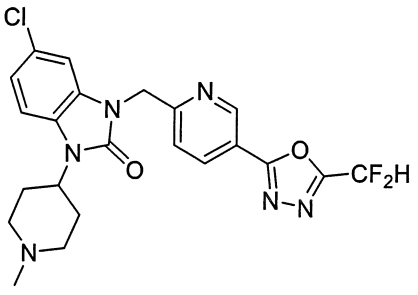
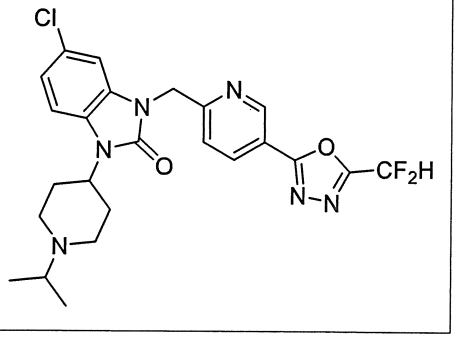
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

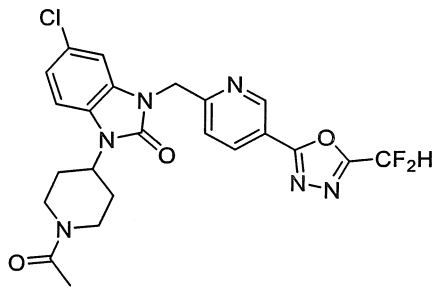
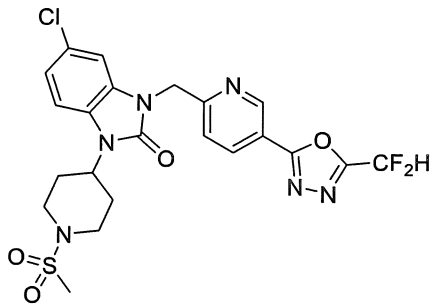
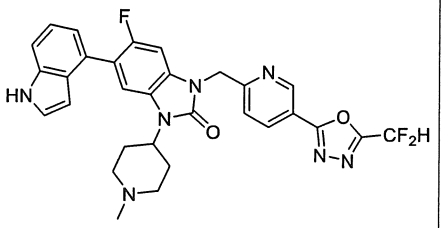
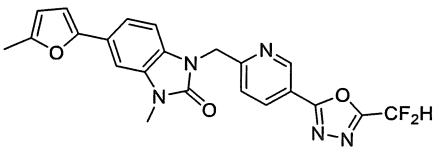
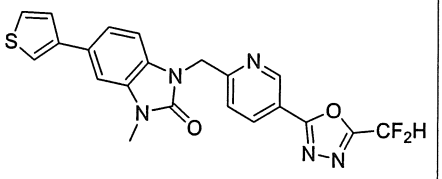
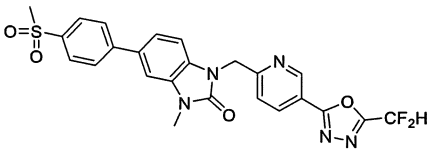
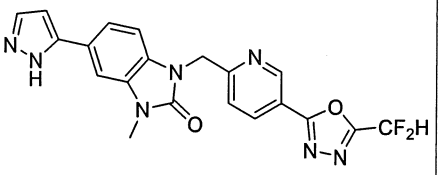
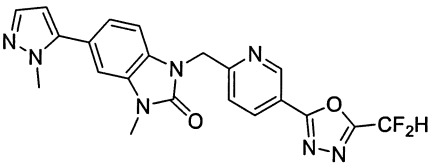
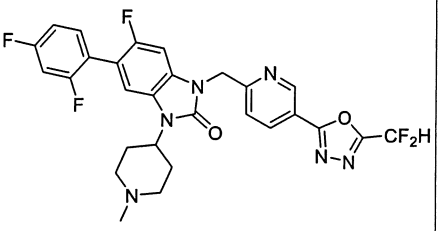
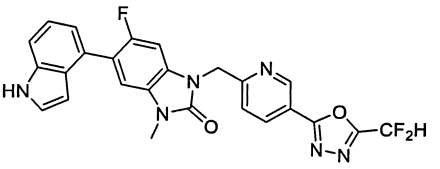
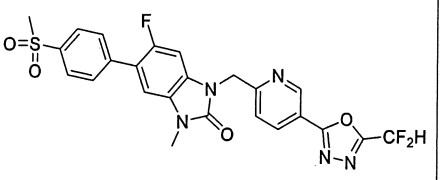
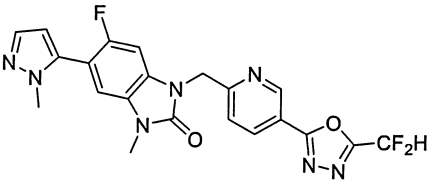
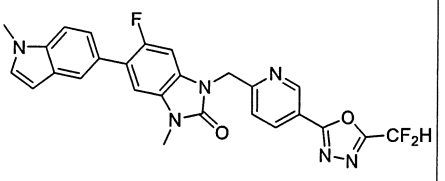
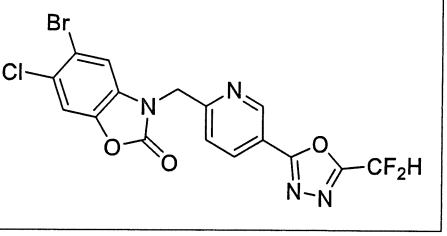
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

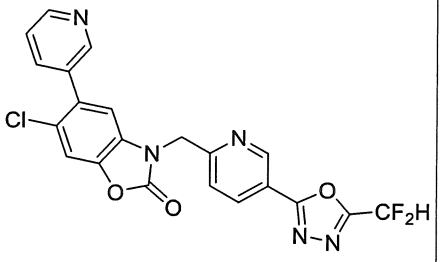
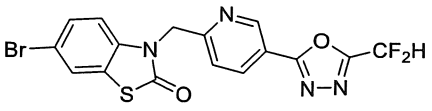
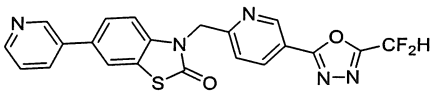
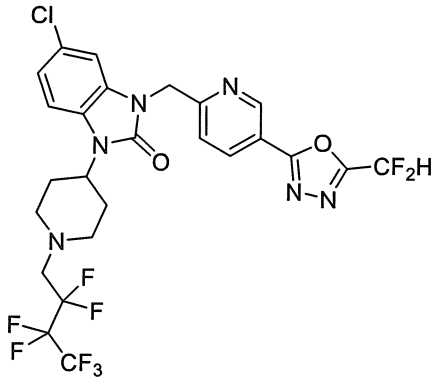
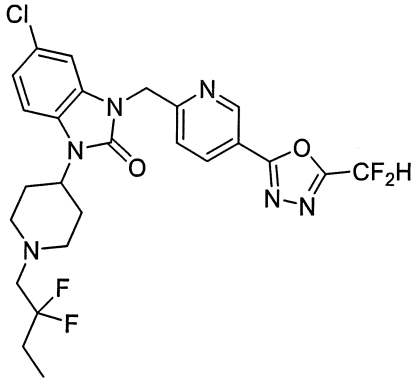
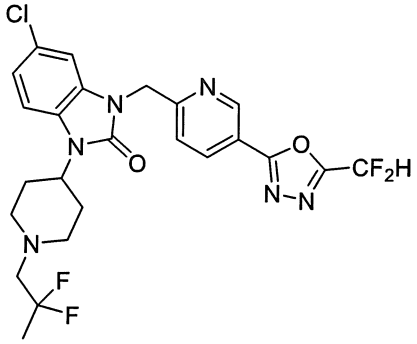
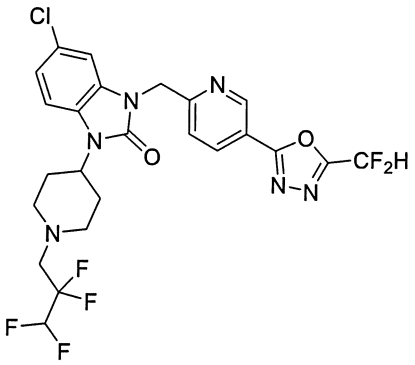
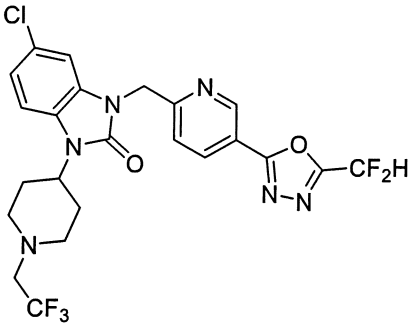
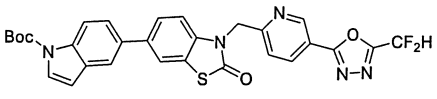
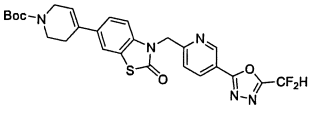
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

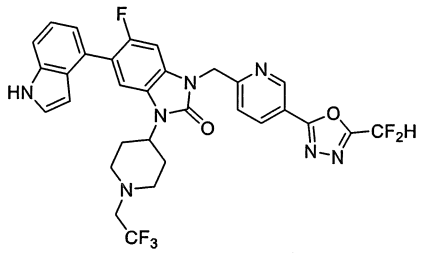
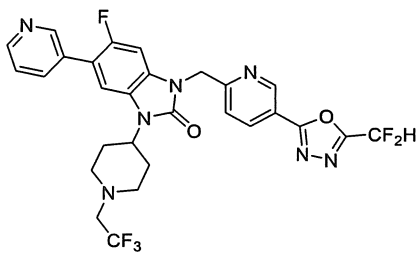
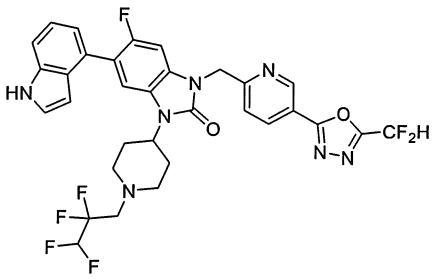
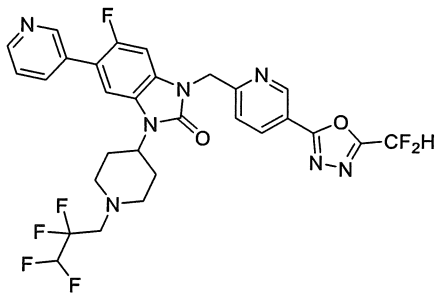
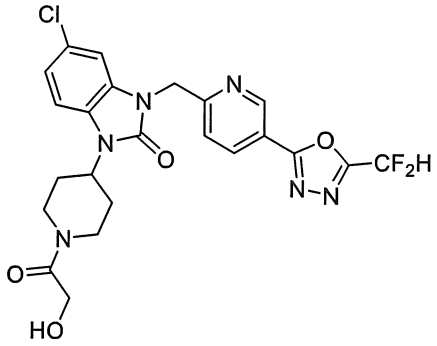
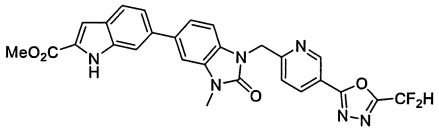
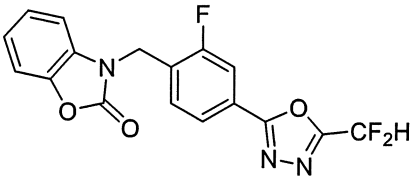
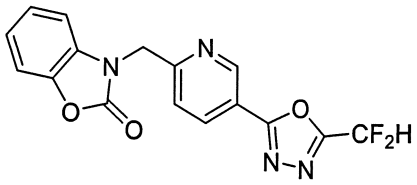
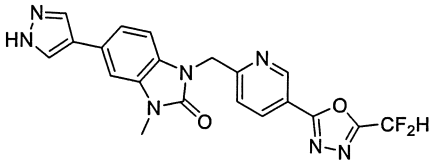
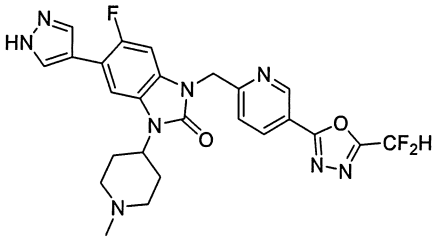
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

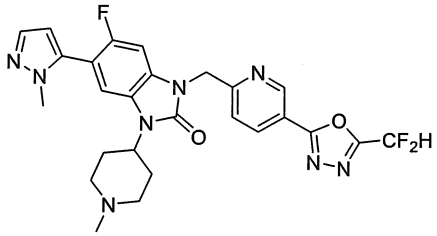
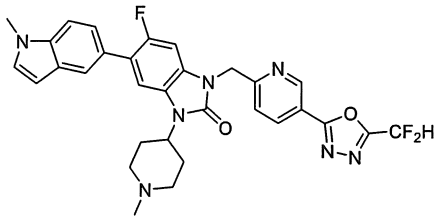
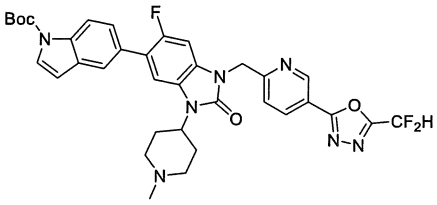
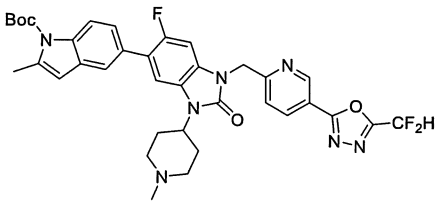
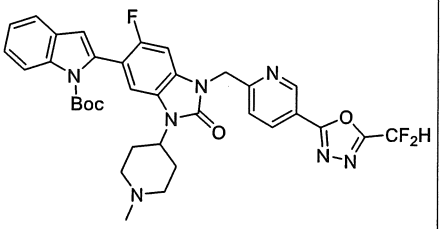
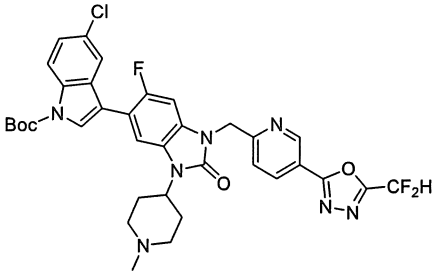
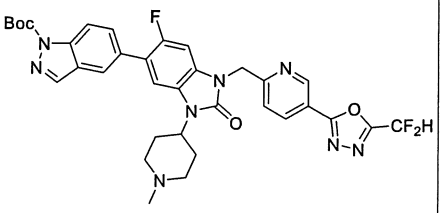
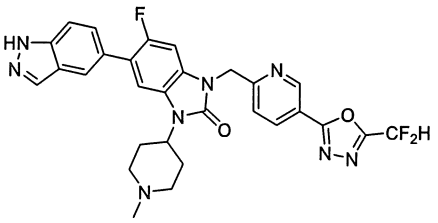
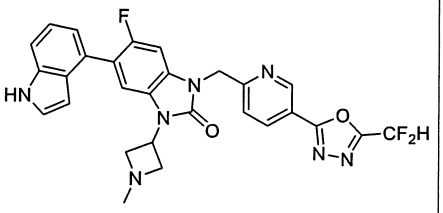
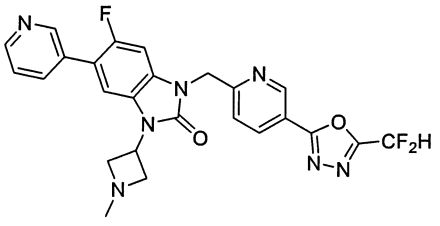
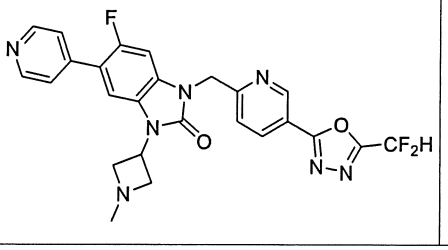
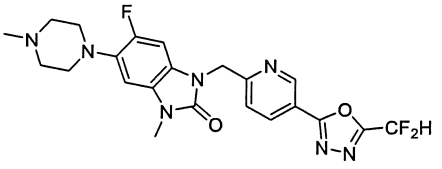
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

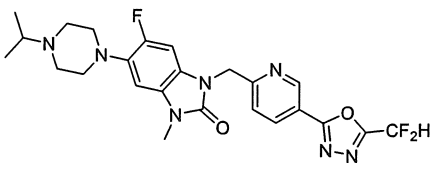
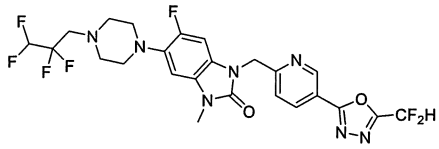
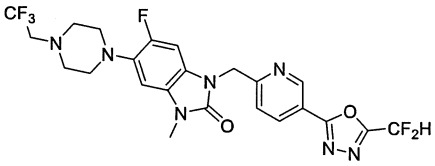
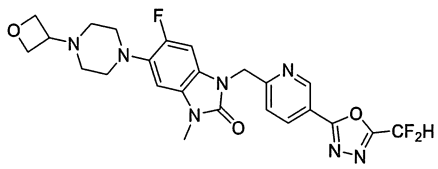
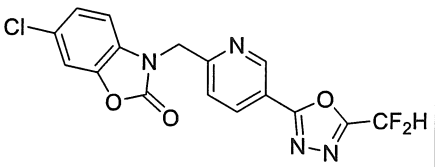
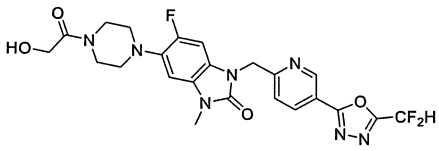
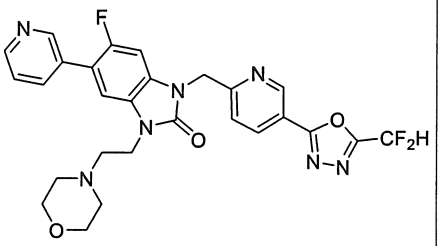
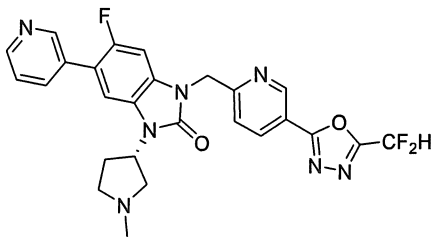
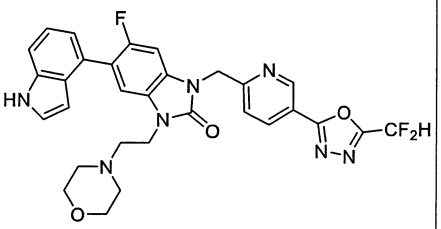
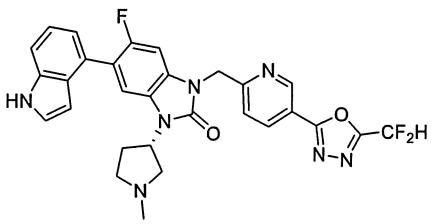
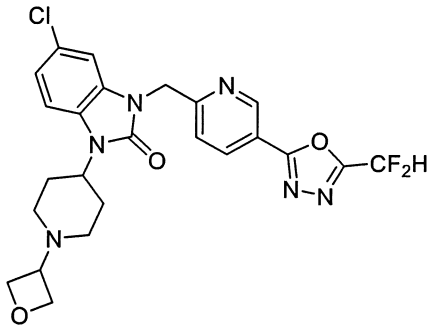
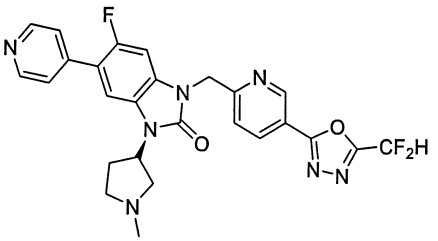
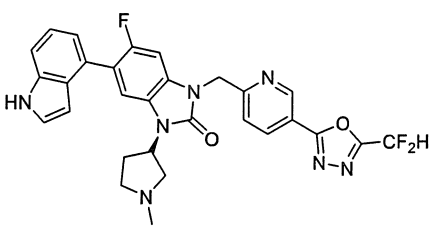
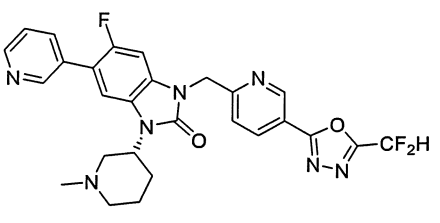
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	

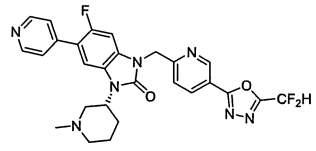
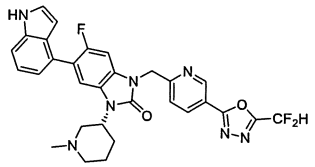
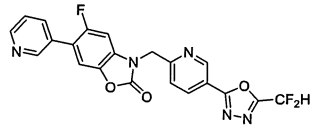
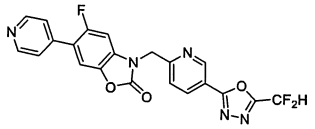
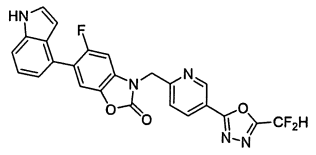
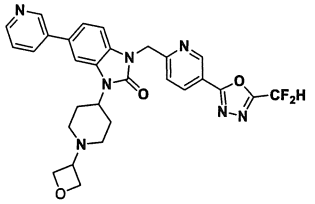
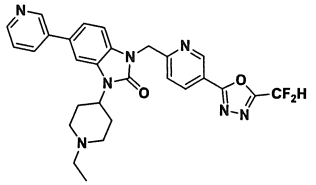
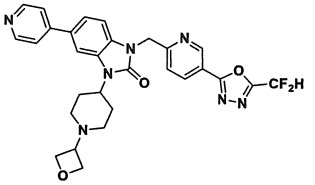
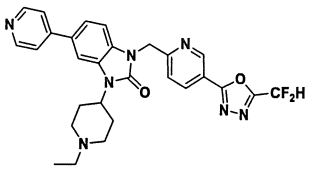
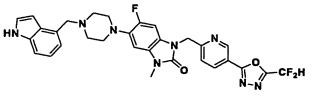
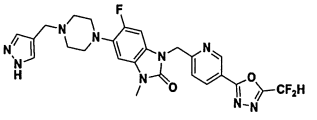
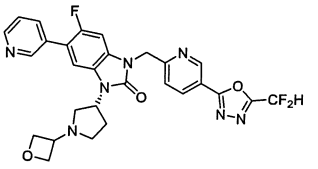
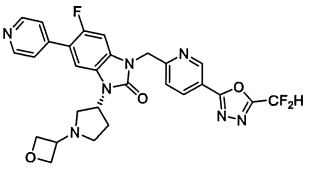
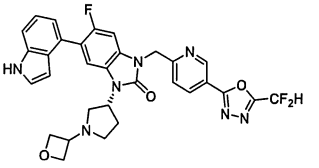
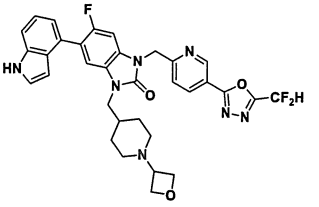
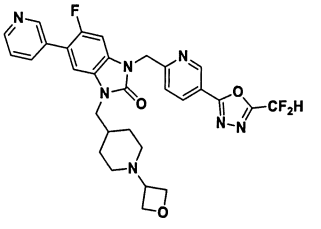
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

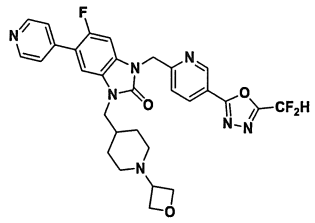
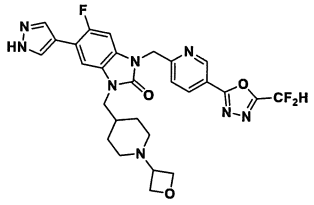
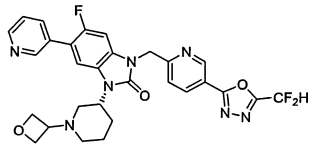
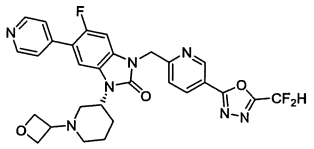
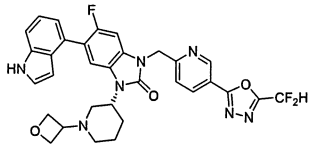
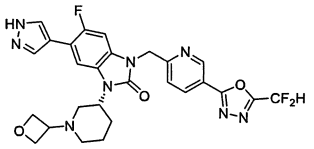
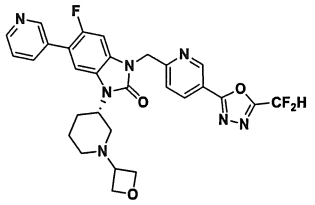
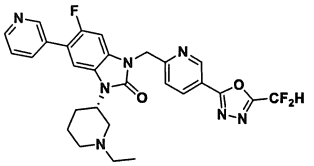
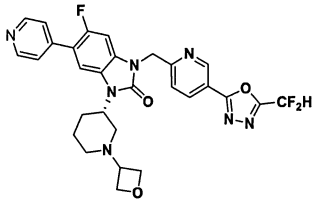
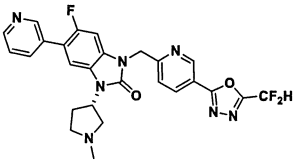
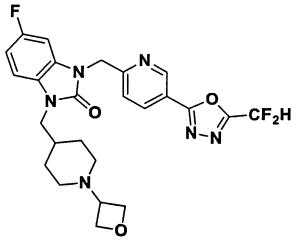
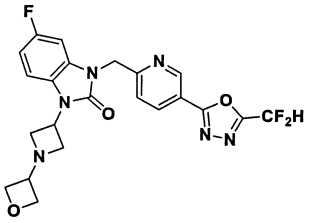
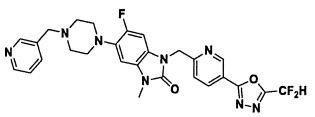
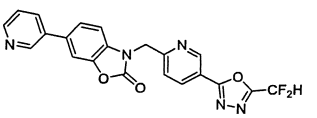
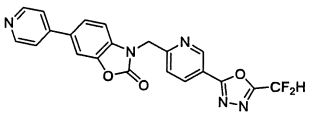
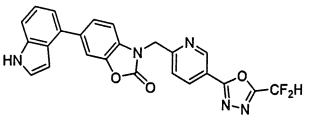
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

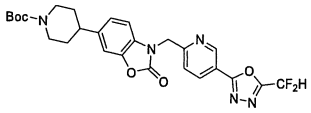
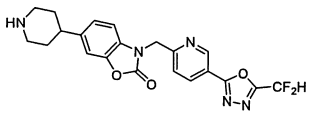
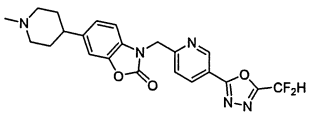
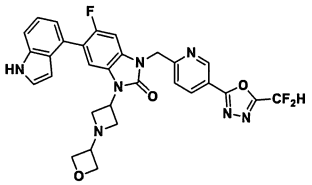
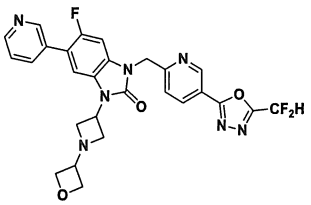
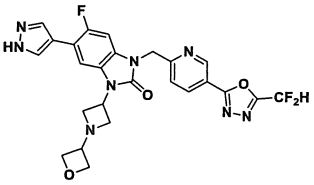
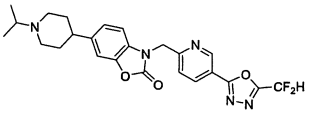
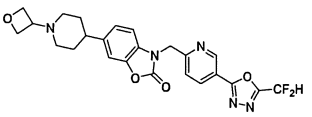
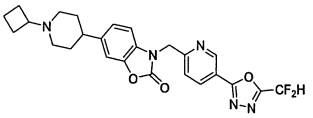
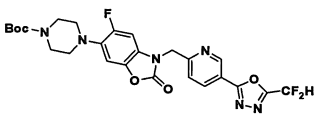
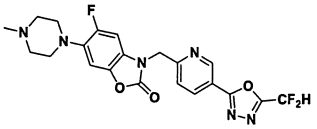
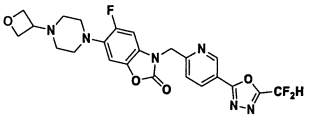
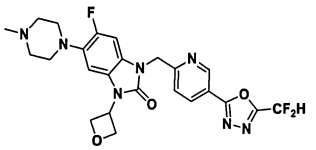
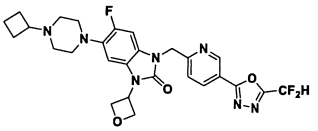
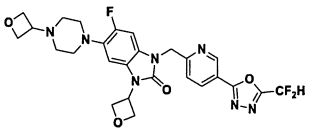
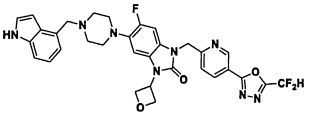
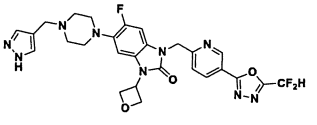
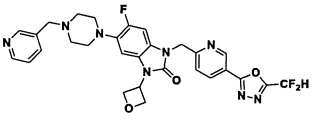
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

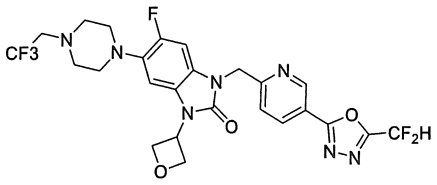
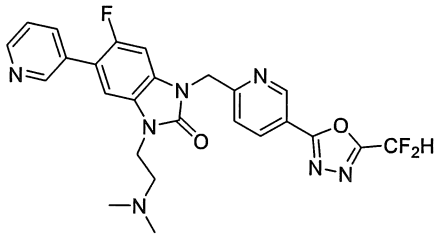
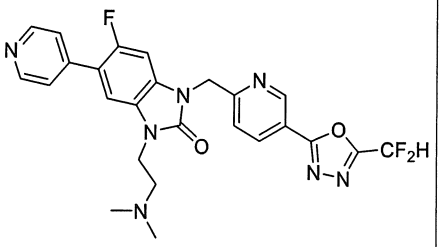
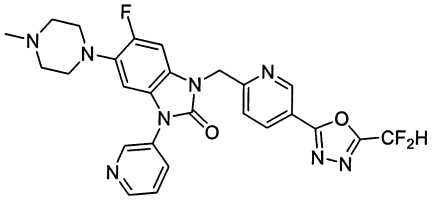
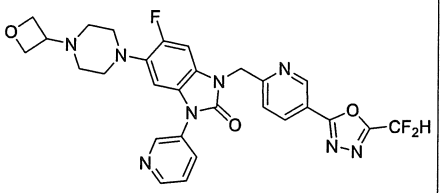
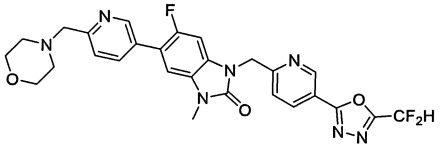
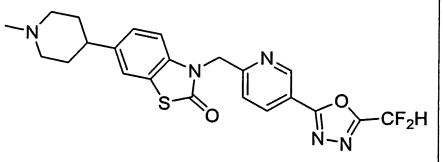
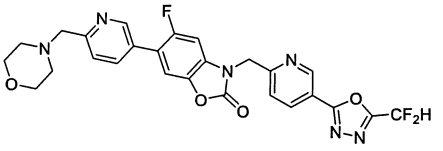
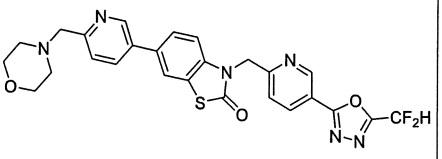
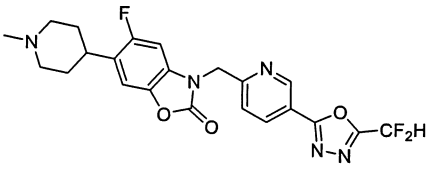
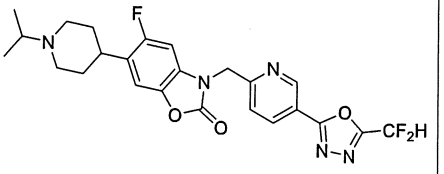
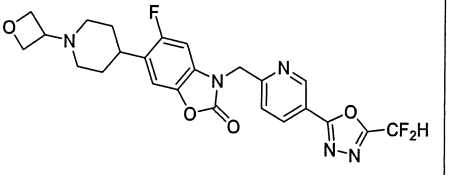
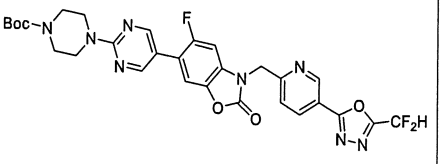
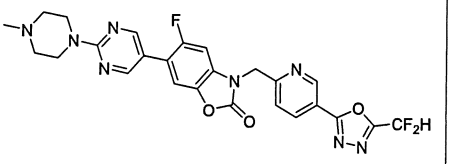
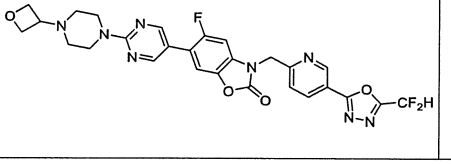
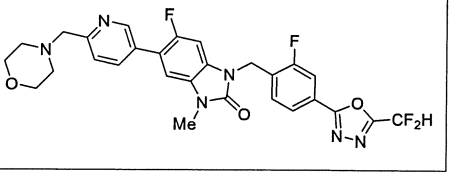
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

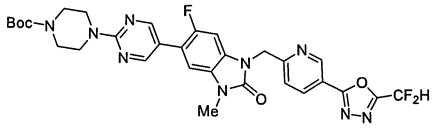
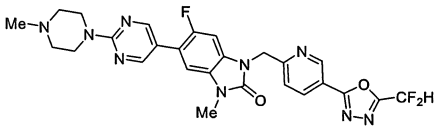
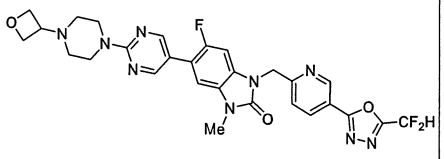
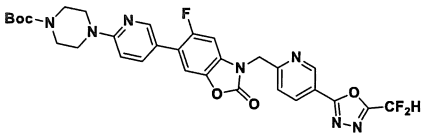
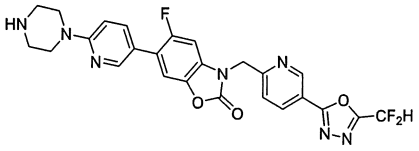
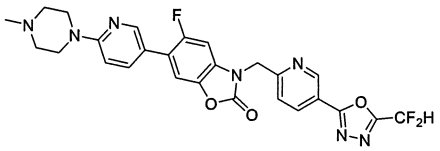
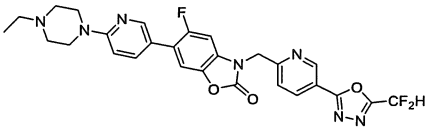
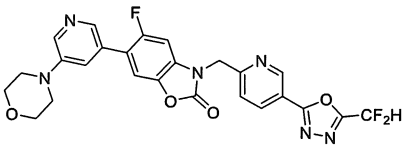
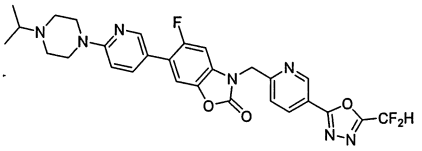
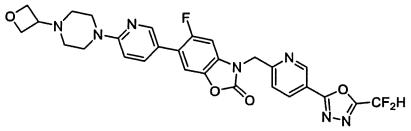
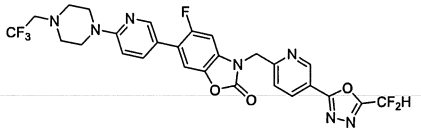
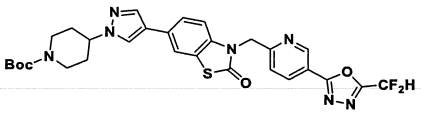
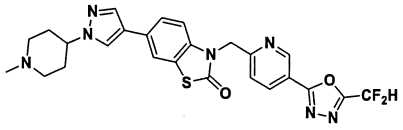
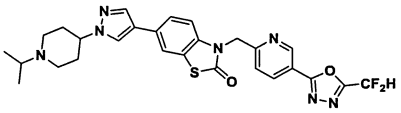
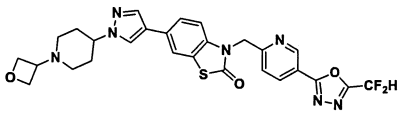
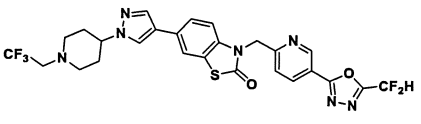
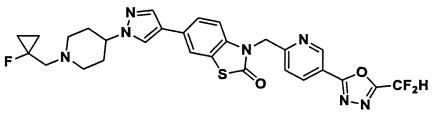
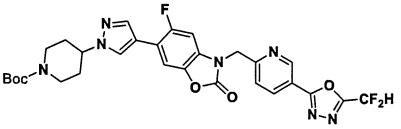
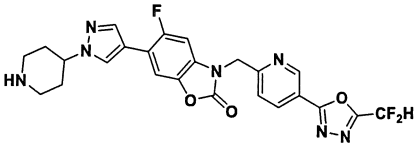
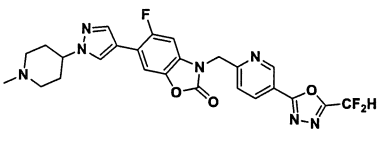
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	

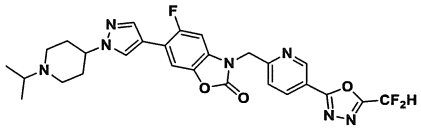
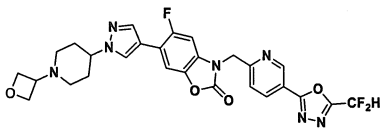
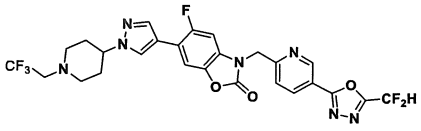
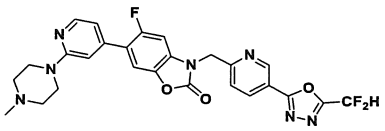
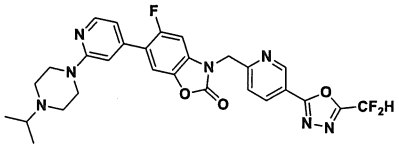
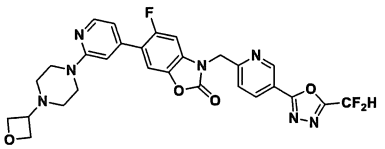
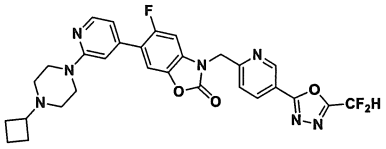
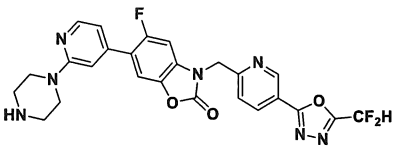
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

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

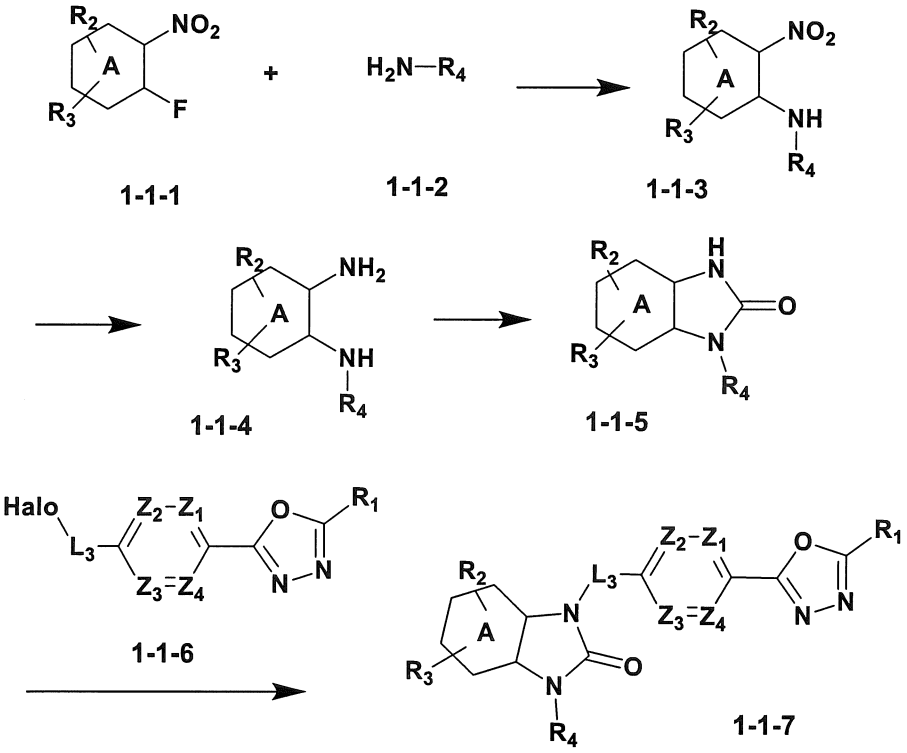
Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương pháp sản xuất ưu tiên các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol được biểu diễn bởi công thức hóa học I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng giống như được trình bày trong các công thức phản ứng 1 đến 17 sau đây, và ngay cả các phương pháp sản xuất được sửa đổi bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Trong mỗi công thức, từ [Công thức phản ứng 1] đến [Công thức phản ứng 17], "A" có thể là phenylen như arylen, nhưng không giới hạn cụ thể. "A" có thể là dị arylen. Ngoài ra, trong [Công thức phản ứng 1] đến [Công thức phản ứng 17], R_1 đến R_5, Z_1 đến Z_4, a, b và X lần lượt được định nghĩa giống như trong công thức hóa học I, và L_3 đại diện cho C_{1-4} alkylen. Trong [Công thức phản ứng 1] đến [Công thức phản ứng 17], "Halo" có nghĩa là nguyên tử halogen F, Cl, Br hoặc I. Ngoài ra, trong [Công thức phản ứng 1] đến [Công thức phản ứng 17], "PG" có nghĩa là "nhóm bảo vệ" và có thể bao gồm

tert-butyloxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz) hoặc tương tự. Hơn nữa, trong [Công thức phản ứng 1] đến [Công thức phản ứng 17], "X_1" có nghĩa là O hoặc S.

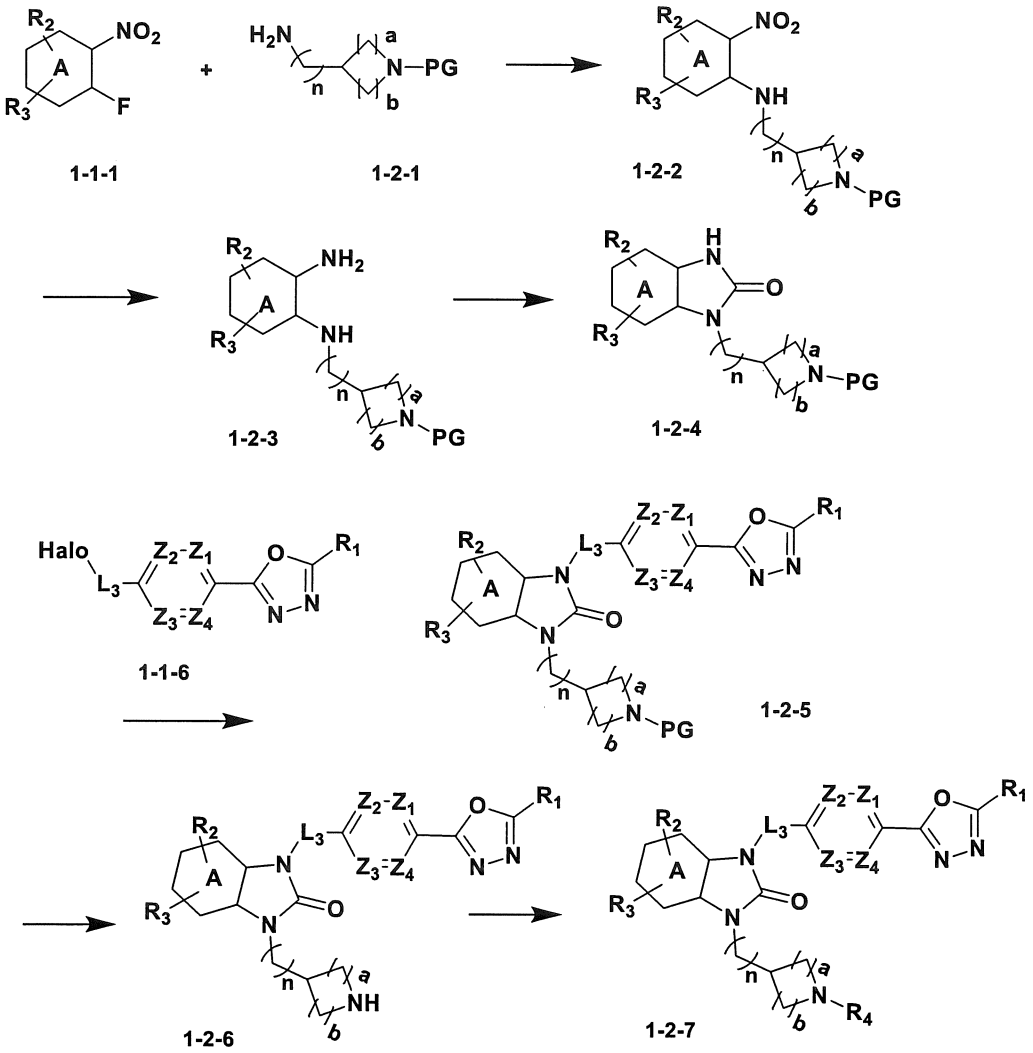
[Công thức phản ứng 1]



[Công thức phản ứng 1] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-1-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-1-3. Tiếp đó, hợp chất thu được được sử dụng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-1-4. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-1-4 được đưa vào phản ứng đóng vòng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-1-5. Sau đó, hợp chất thu được được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-1-7.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 1 trên đây bao gồm các hợp chất **2, 3, 11** đến **13, 24** đến **26, 34** đến **37, 142** đến **144, 147, 148** và tương tự.

[Công thức phản ứng 2]

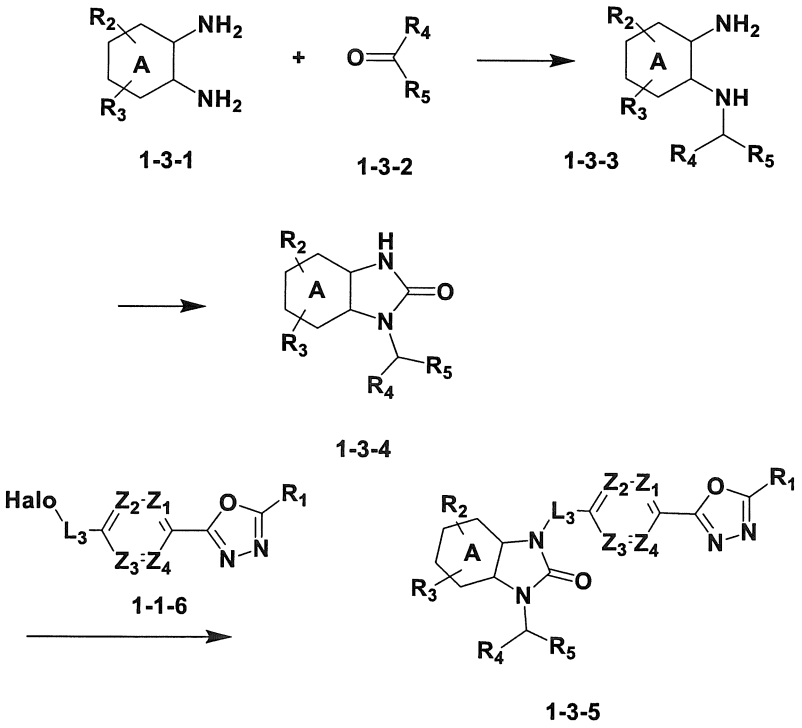


[Công thức phản ứng 2] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-1-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-2-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-2, rồi được đưa vào phản ứng khử để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-3. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-2-3 được đưa vào phản ứng đóng vòng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-4, rồi được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-5. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-2-5 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-6, rồi phản ứng thế, phản ứng khử amin và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-2-7.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 2 trên đây bao gồm các hợp chất **40** đến **77, 79** đến **108, 113,**

125, 132, 141, 149, 172 đến **176, 180** đến **186, 191** đến **196, 200** đến **206, 213** đến **216, 232** đến **236, 243, 271, 301, 302** và tương tự.

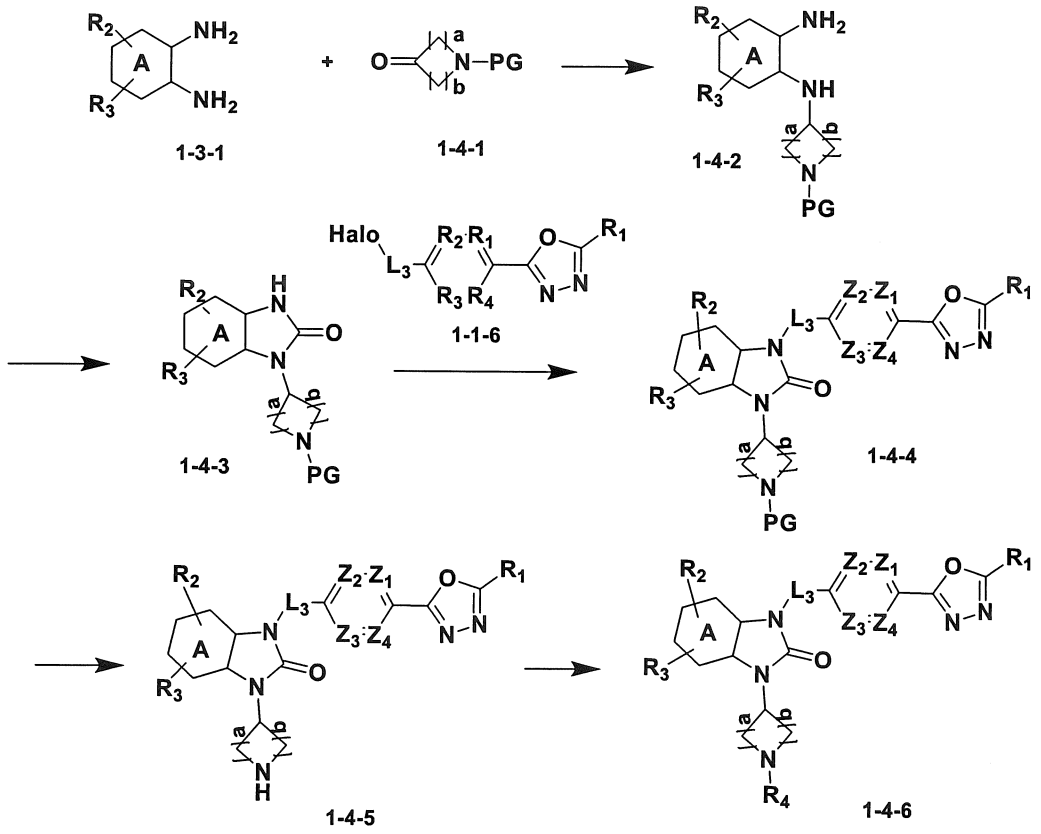
[Công thức phản ứng 3]



[Công thức phản ứng 3] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-3-1 được đưa vào phản ứng khử amin với hợp chất có công thức hóa học 1-3-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-3-3, rồi được đưa vào phản ứng đóng vòng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-3-4. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-3-4 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-3-5.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 3 trên đây bao gồm các hợp chất **27, 28, 29, 109, 188, 189, 190** và tương tự.

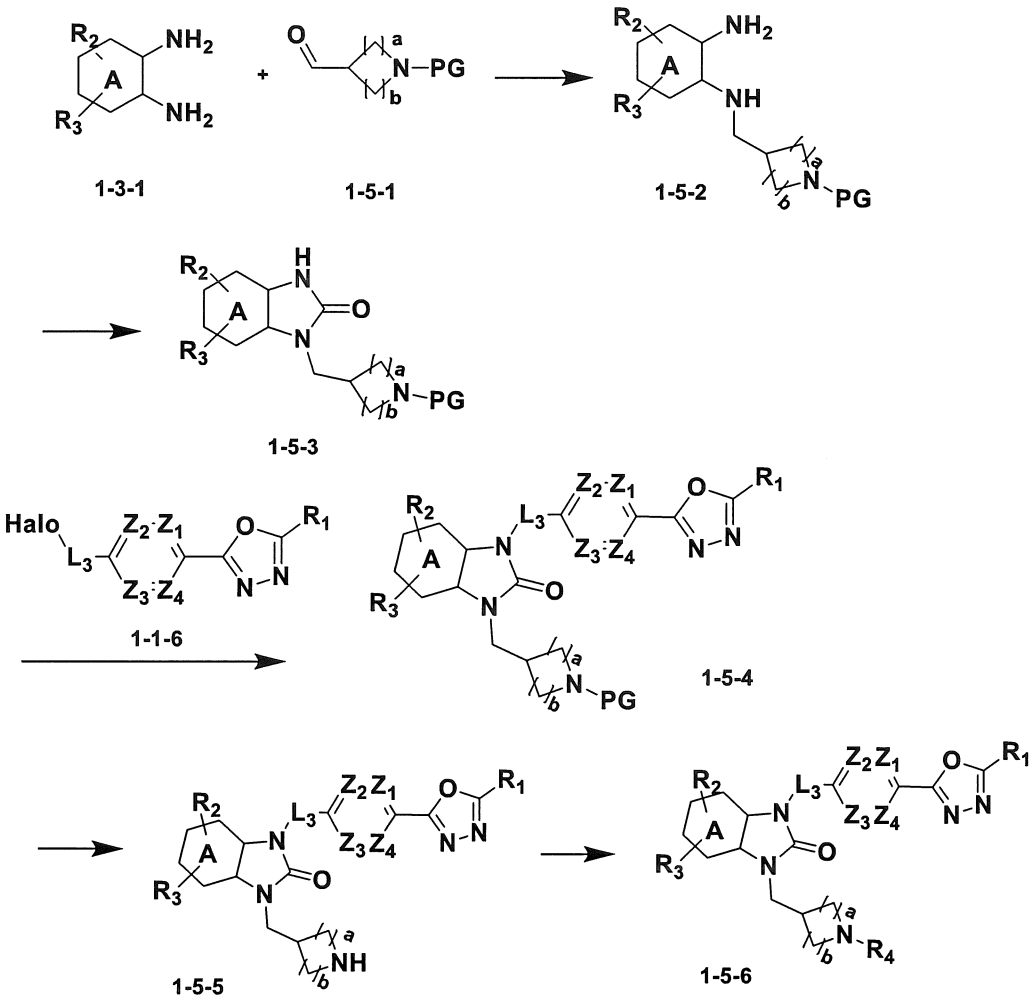
[Công thức phản ứng 4]



[Công thức phản ứng 4] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-3-1 được đưa vào phản ứng khử amin với hợp chất có công thức hóa học 1-4-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-2, rồi được đưa vào phản ứng đóng vòng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-3. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-4-3 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-4. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-4-4 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-5, rồi phản ứng thế, phản ứng khử amin và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-4-6.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 4 trên đây bao gồm các hợp chất **1, 4** đến **7, 14** đến **23, 78, 187** và tương tự.

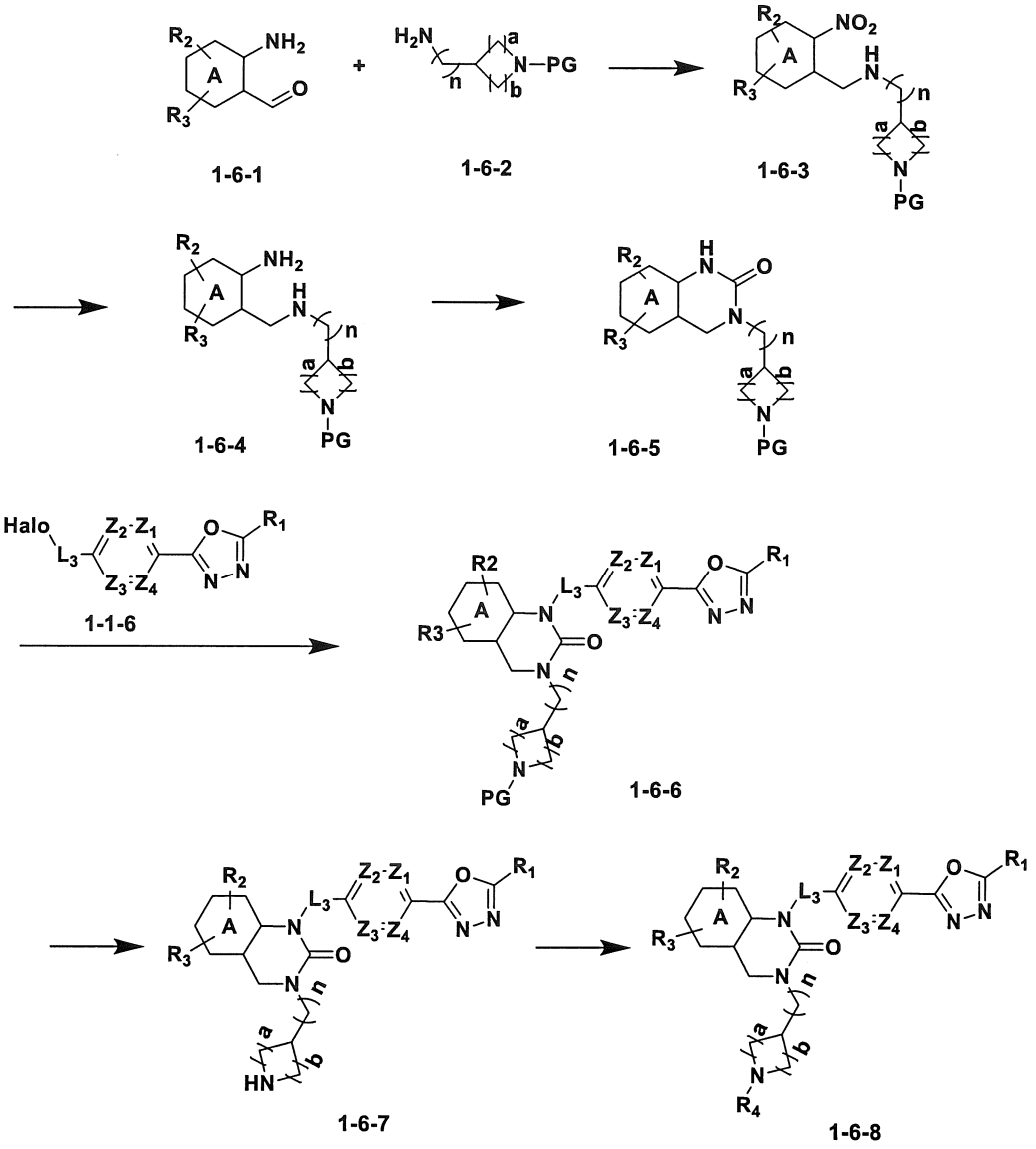
[Công thức phản ứng 5]



[Công thức phản ứng 5] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-3-1 được đưa vào phản ứng khử amin với hợp chất có công thức hóa học 1-5-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-2, rồi được đưa vào phản ứng đóng vòng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-3. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-5-3 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-4. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-5-4 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-5, rồi phản ứng thế, phản ứng khử amin và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-5-6.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 5 trên đây bao gồm các hợp chất **10, 38, 39** và tương tự.

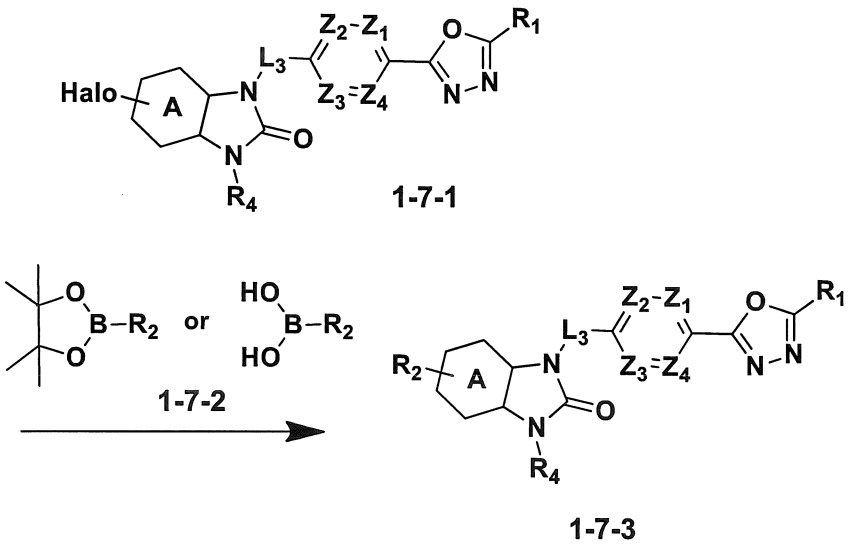
[Công thức phản ứng 6]



[Công thức phản ứng 6] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc cấu trúc 3,4-dihydro quinazolin-2(1H)-on, và hợp chất có công thức hóa học 1-6-1 được đưa vào phản ứng khử amin với hợp chất có công thức hóa học 1-6-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-6-3, rồi được đưa vào phản ứng khử để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-6-4. Sau đó, phản ứng đóng vòng được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-6-5, sau đó hợp chất có công thức hóa học 1-6-5 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-6-6. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-6-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-6-7, rồi phản ứng thế, phản ứng khử amin và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-6-8.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 6 trên đây bao gồm các hợp chất **8, 9, 32, 33** và tương tự.

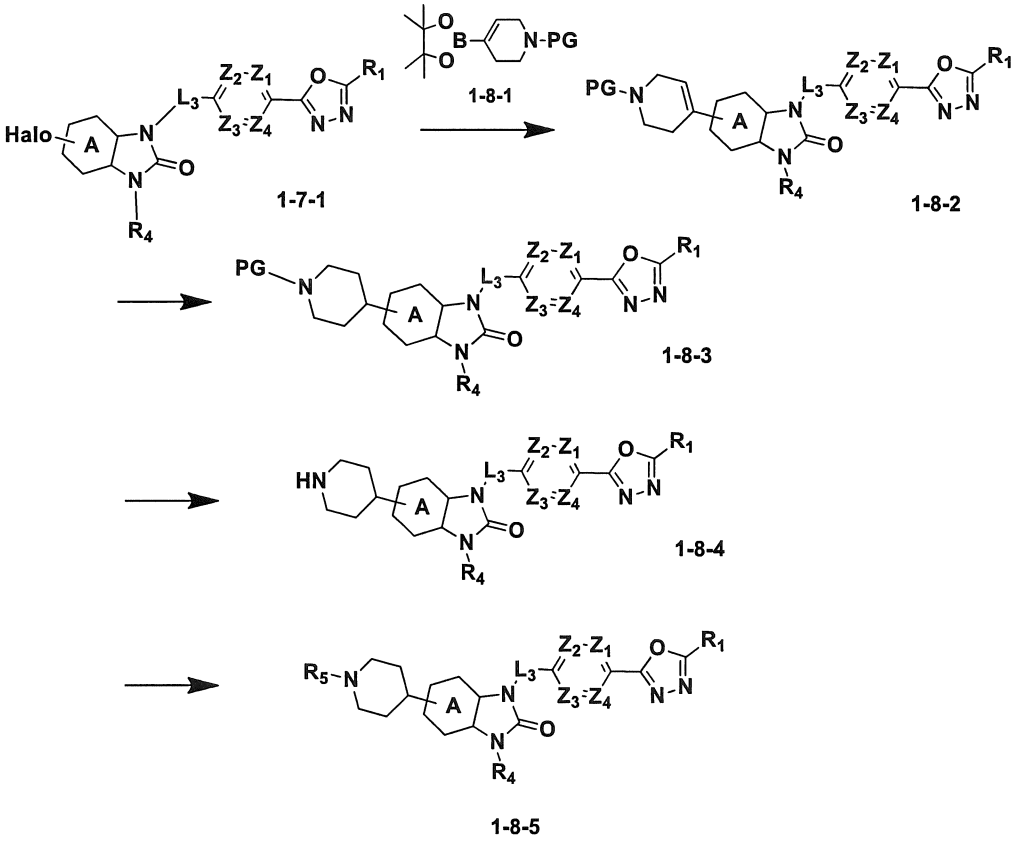
[Công thức phản ứng 7]



[Công thức phản ứng 7] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-7-1 được đưa vào gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-7-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-7-3.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 7 trên đây bao gồm các hợp chất **110** đến **124, 126** đến **131, 133** đến **140, 145, 146, 150** đến **155, 159** đến **170, 177, 178, 208** đến **212, 217** đến **227, 239** đến **244, 247** đến **259, 267** đến **270, 272** đến **283, 286** đến **300, 304** đến **306, 310** đến **312, 326, 327, 332, 333, 340, 341** và tương tự.

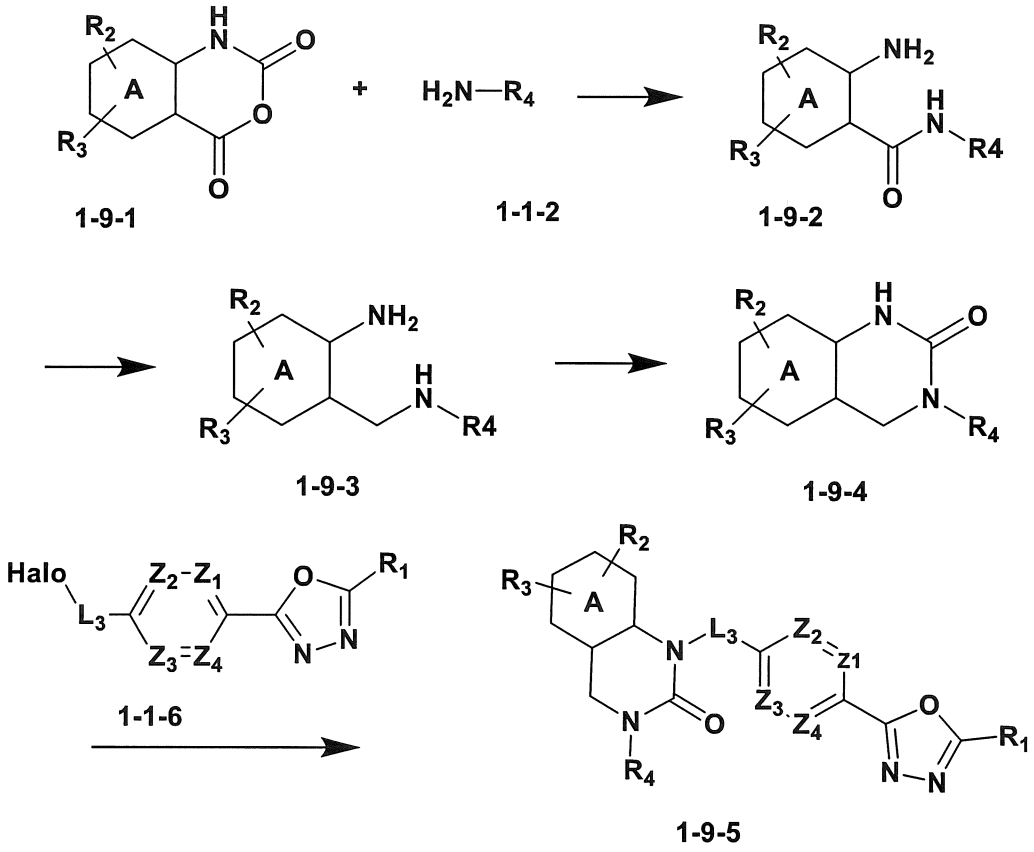
[Công thức phản ứng 8]



[Công thức phản ứng 8] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-7-1 được đưa vào gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-8-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-2, sau đó phản ứng khử được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-3. Sau đó, nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-8-3 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-4, rồi phản ứng thế, phản ứng khử amin và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-8-5.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 8 trên đây bao gồm các hợp chất **156, 157, 158, 179, 197, 198, 199, 307** đến **309, 313** đến **315, 331, 334** đến **336** và tương tự.

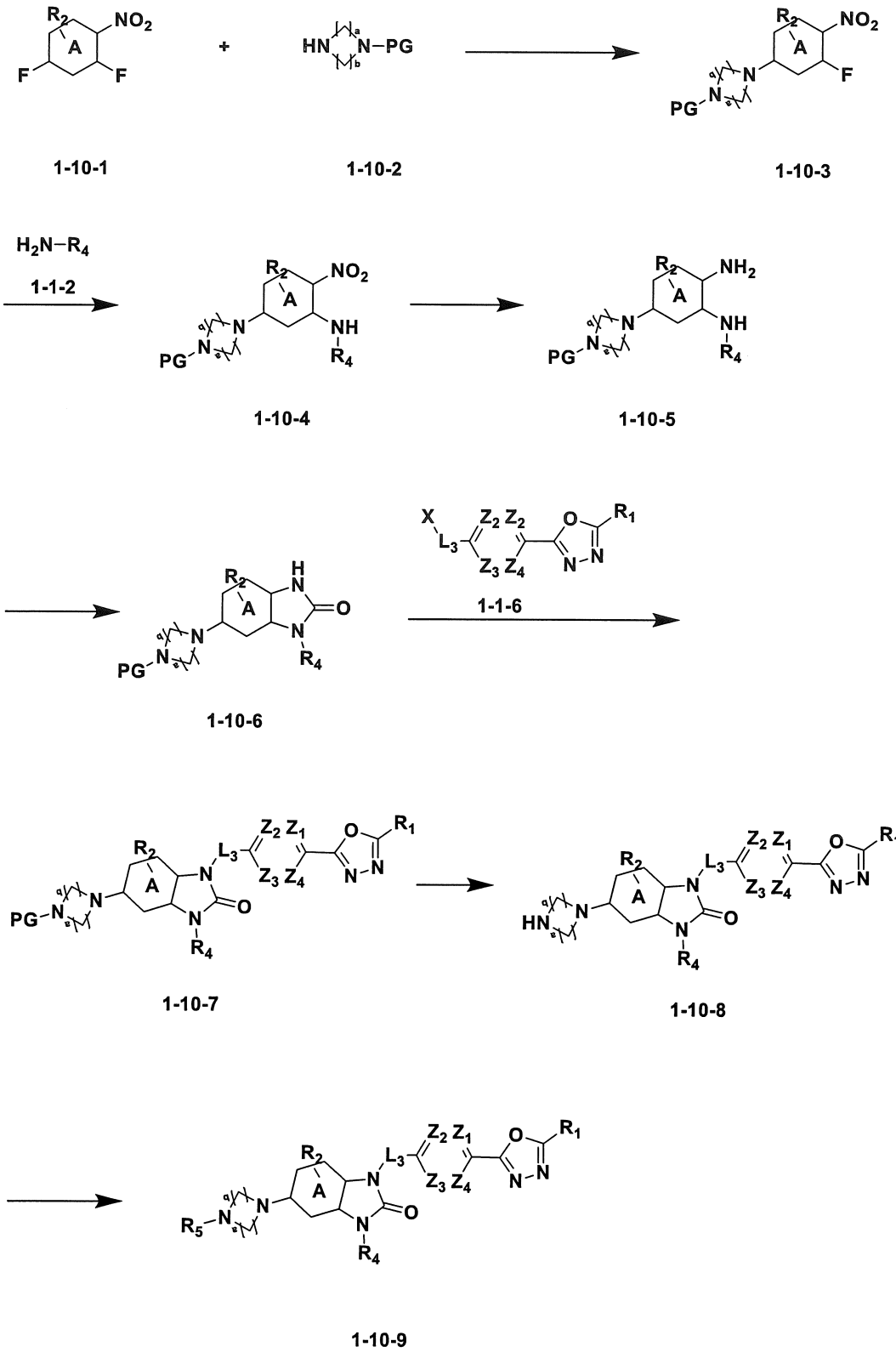
[Công thức phản ứng 9]



[Công thức phản ứng 9] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol having a cấu trúc 3,4-dihydro quinazolin-2(1H)-on, và hợp chất có công thức hóa học 1-9-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-9-2, rồi phản ứng khử được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-9-3. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-9-3 được đưa vào phản ứng đóng vòng để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-9-4, rồi được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-9-5.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày theo công thức phản ứng 9 trên đây bao gồm các hợp chất **30, 31** và tương tự.

[Công thức phản ứng 10]

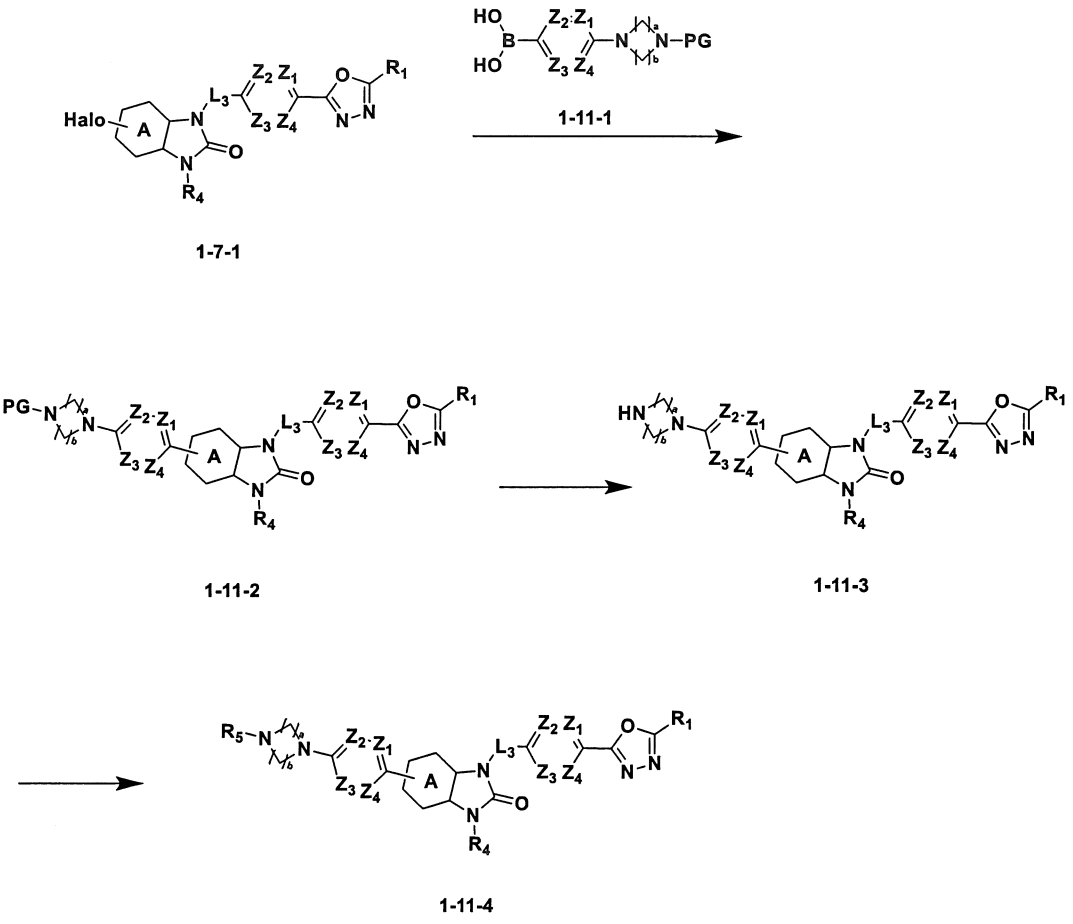


[Công thức phản ứng 10] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-10-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-10-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học

1-10-3, rồi được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-4. Tiếp đó, hợp chất có công thức hóa học 1-10-4 được đưa vào phản ứng khử để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-5, rồi phản ứng đóng vòng được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-6. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-10-6 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-7. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-10-7 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-8, rồi phản ứng khử amin, phản ứng alkyl hóa và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-10-9.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 1 trên đây0 bao gồm các hợp chất **260** đến **264, 266, 284, 285, 303, 319** đến **325, 328, 329, 330** và tương tự.

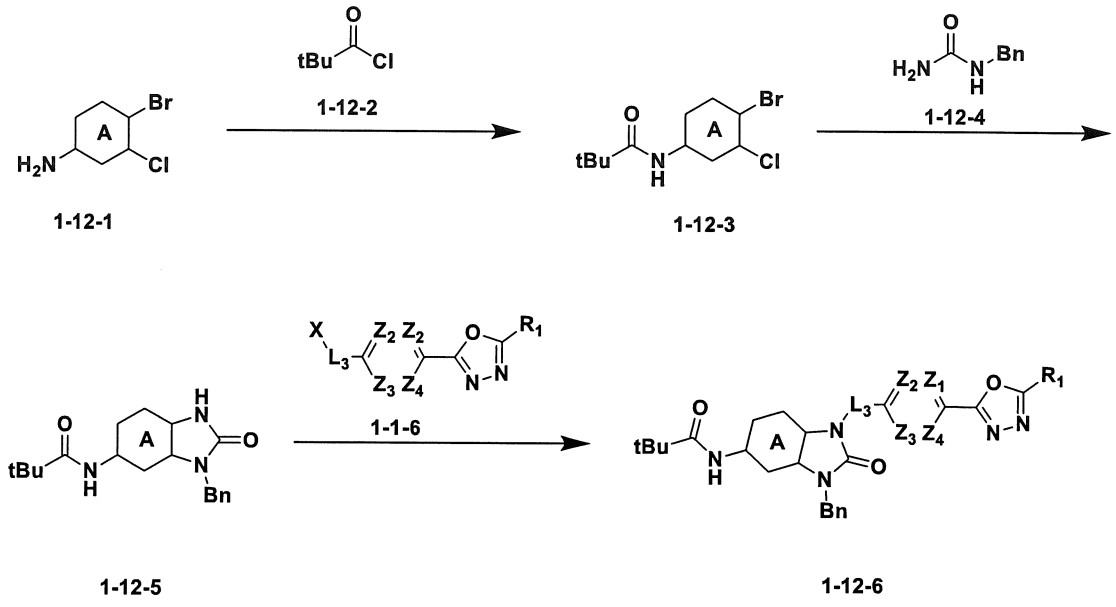
[Công thức phản ứng 11]



[Công thức phản ứng 11] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-7-1 được đưa vào gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-11-1 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-11-2. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-11-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-11-3, rồi phản ứng khử amin, phản ứng alkyl hóa và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-11-4.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 11 trên đây bao gồm các hợp chất **337** đến **339, 342** đến **344, 358** đến **368**, v.v...

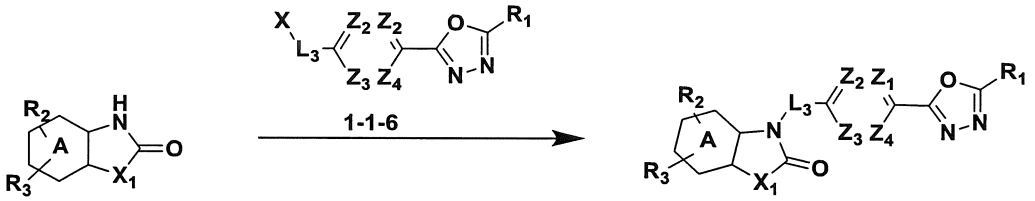
[Công thức phản ứng 12]



[Công thức phản ứng 12] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzimidazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-12-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-12-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-12-3. Tiếp đó, hợp chất thu được được đưa vào phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-12-4 để tạo ra hợp chất được đóng vòng có công thức hóa học 1-12-5. Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1-12-5 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-12-6.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 12 trên đây bao gồm hợp chất **207** và tương tự.

[Công thức phản ứng 13]

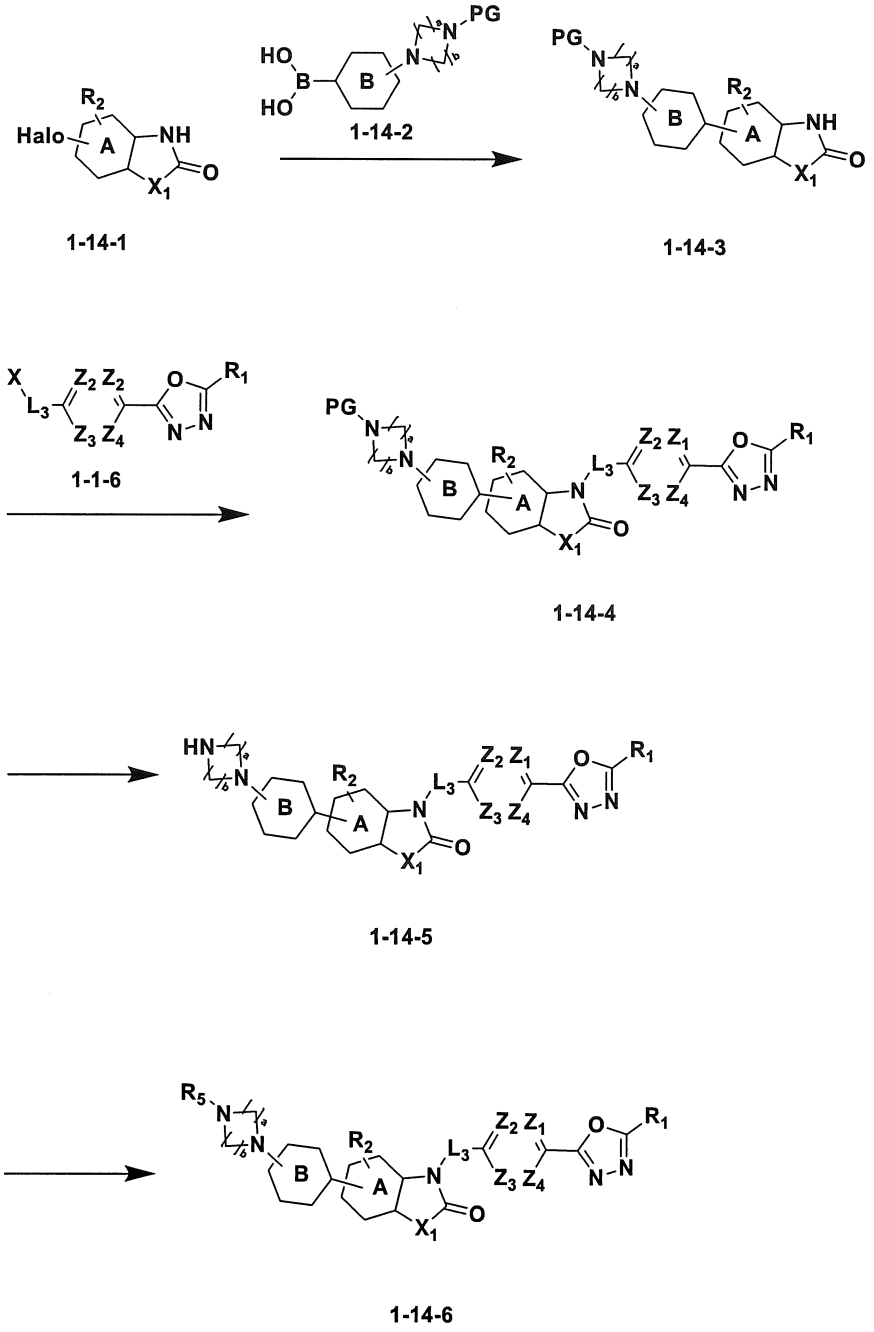


1-13-1 1-13-2

[Công thức phản ứng 13] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzoxazolon hoặc benzothiazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-13-1 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-13-2.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 13 trên đây bao gồm các hợp chất **228, 230, 245, 246, 265** và tương tự.

[Công thức phản ứng 14]

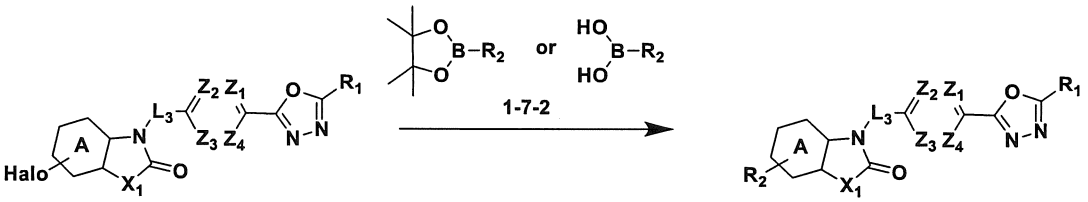


[Công thức phản ứng 14] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzoxazolon hoặc benzothiazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-14-1 được đưa vào gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-14-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-14-3. Hợp chất có công thức hóa học 1-14-3 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-14-4. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-14-4 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-14-5, rồi phản ứng khử amin,

phản ứng alkyl hóa và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-14-6.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 14 trên đây bao gồm các hợp chất **345** đến **351** và tương tự.

[Công thức phản ứng 15]

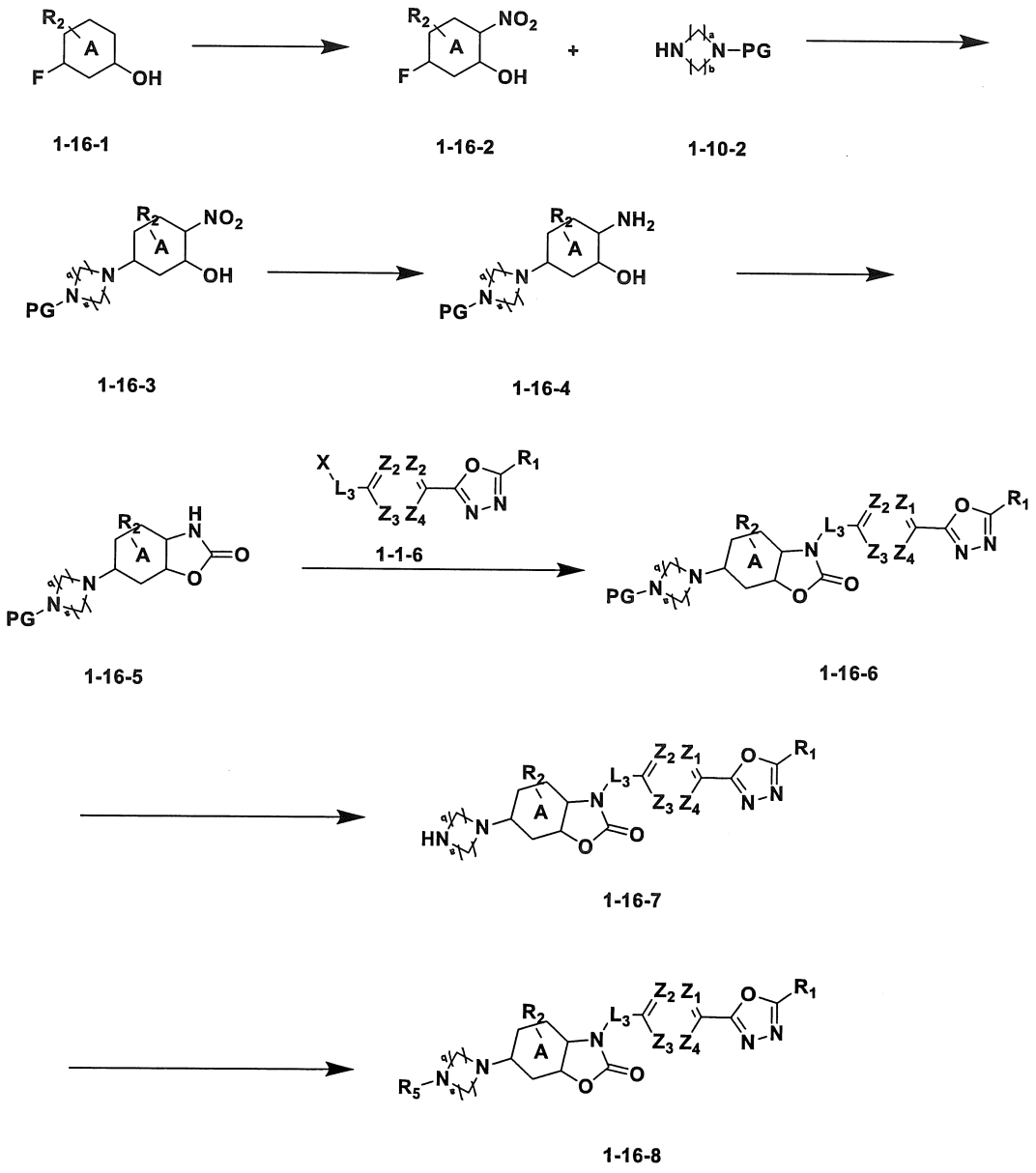


1-15-1 1-15-2

[Công thức phản ứng 15] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzoxazolon hoặc benzothiazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-15-1 được đưa vào gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-7-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-15-2.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 15 trên đây bao gồm các hợp chất **229, 231, 237, 238** và tương tự.

[Công thức phản ứng 16]

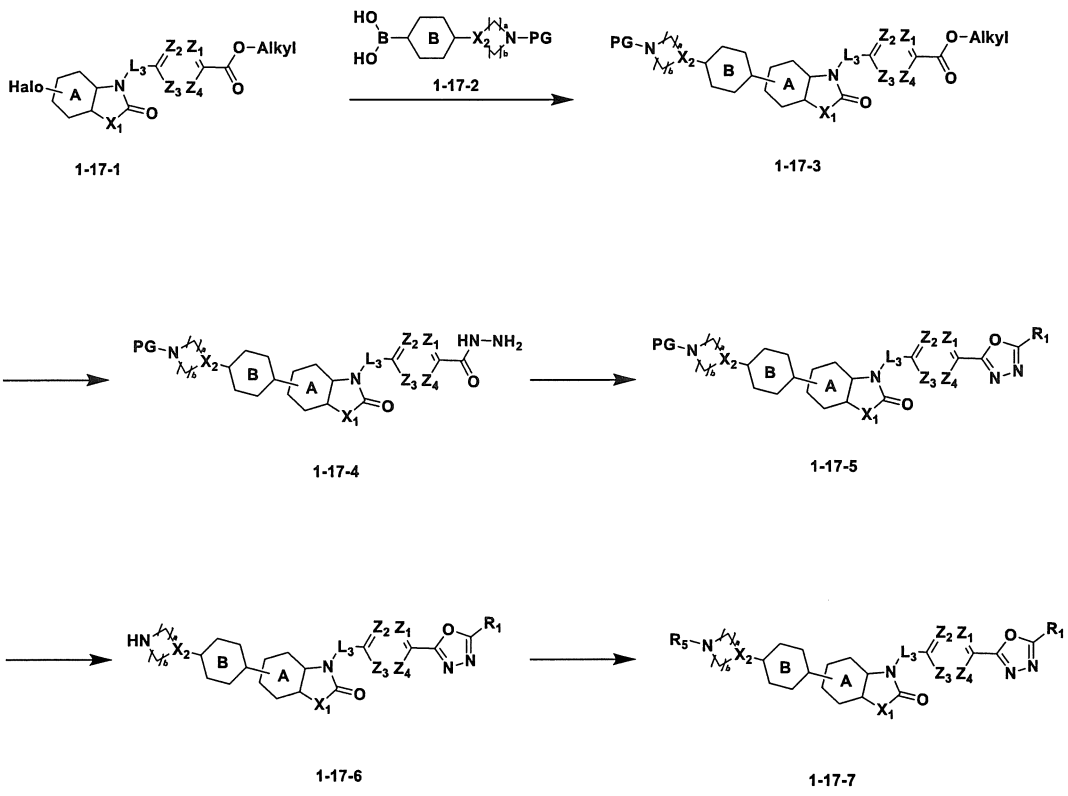


[Công thức phản ứng 16] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzoxazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-16-1 được đưa vào phản ứng nitrat hóa để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-16-2, rồi được đưa vào phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-10-2 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-16-3. Sau đó, hợp chất thu được được đưa vào phản ứng khử với hợp chất có công thức hóa học 1-16-3 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-16-4, rồi phản ứng đóng vòng được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-16-5. Tiếp đó, hợp chất có công thức hóa học 1-16-5 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất có công thức hóa học 1-1-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-16-6. Nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-16-6 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học

1-16-7, rồi phản ứng khử amin, phản ứng alkyl hóa và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-16-8.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 16 trên đây bao gồm các hợp chất **316** đến **318** và tương tự.

[Công thức phản ứng 17]



[Công thức phản ứng 17] trên đây trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất 1,3,4-oxadiazol có cấu trúc benzoxazolon hoặc benzothiazolon, và hợp chất có công thức hóa học 1-17-1 được đưa vào gắn C-C (Phản ứng Suzuki) với hợp chất có công thức hóa học 1-17-2, và nhóm bảo vệ được gắn vào, để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-17-3, tiếp đó được đưa vào phản ứng với hydrazin để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-17-4, rồi được đưa vào phản ứng với anhydrit difloaxetic để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-17-5. Sau đó, nhóm bảo vệ được loại bỏ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-17-5 để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-17-6, rồi phản ứng khử amin, phản ứng alkyl hóa và phản ứng axyl hóa được thực hiện để tạo ra hợp chất có công thức hóa học 1-17-7.

Theo sáng chế, ví dụ của các hợp chất được tạo ra theo phương pháp như được trình bày ở công thức phản ứng 17 trên đây bao gồm các hợp chất **352** đến **357** và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

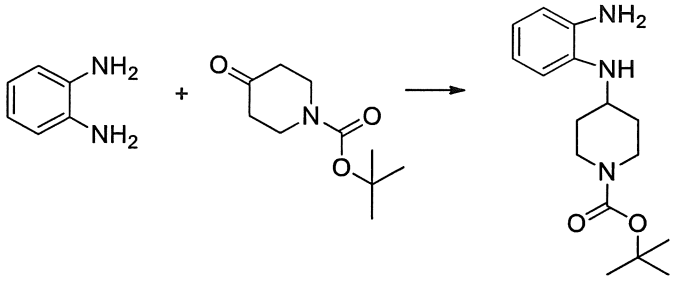
Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ và ví dụ thí nghiệm kèm theo. Tuy nhiên, các ví dụ dưới đây và tương tự được cung cấp chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sản xuất các hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol

Phương pháp cụ thể để sản xuất các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I như sau.

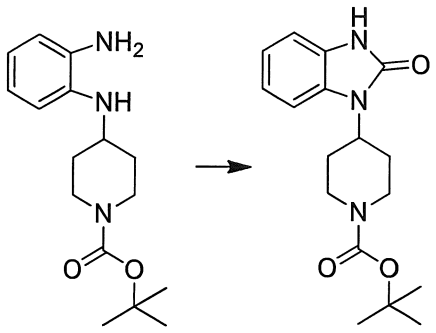
Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 1: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-aminphenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



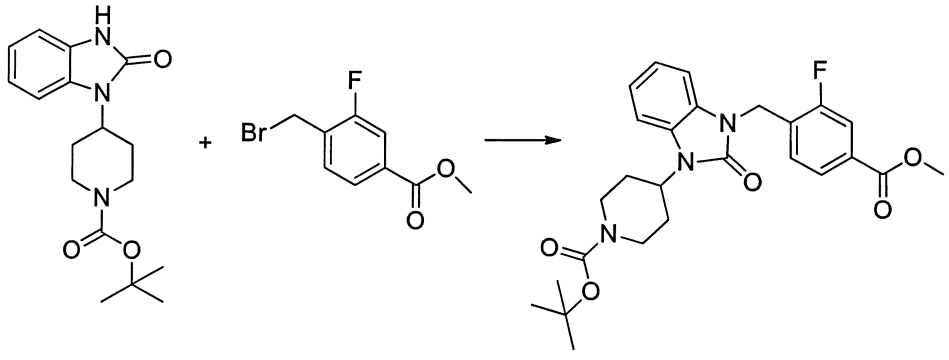
Tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (3,000 g, 15,056 mmol), benzen-1,2-diamin (4,885 g, 45,169 mmol), natri triaxetoxybohydrua (6,382 g, 30,113 mmol) và axit axetic (1,724 ml, 30,113 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,500 g, 79,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-aminphenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (3,500 g, 12,011 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (5 ml), sau đó trimetylamin (1,674 ml, 12,011 mmol) và triphosgen (14,257 g, 48,044 mmol) được bổ sung ở 0°C, tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,000 g, 26,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

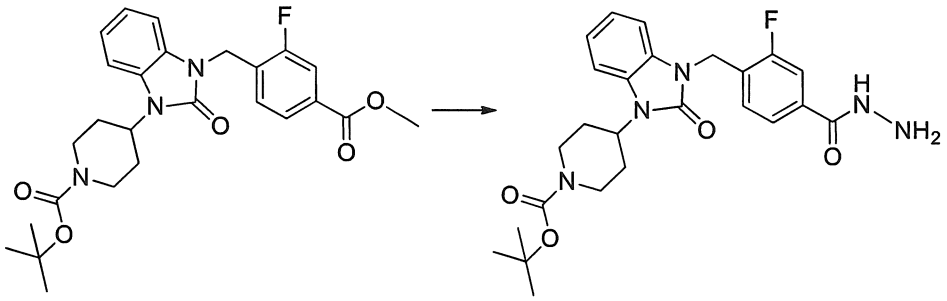
Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(2-flo-4-(metoxycarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,000 g, 3,151 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,189 g, 4,726 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 4-(brommetyl)-3-

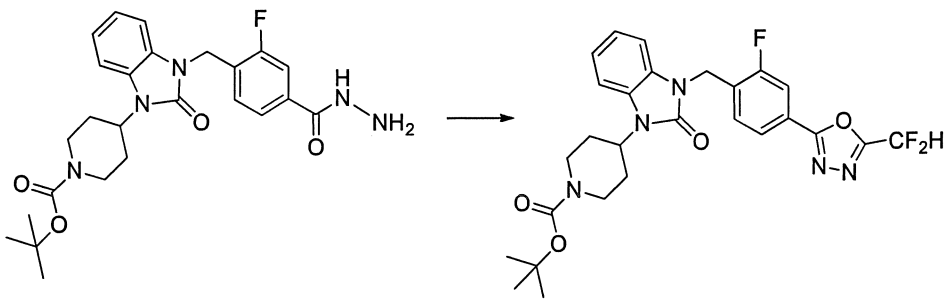
flobenzoat (0,778 g, 3,151 mmol) được thêm vào hỗn hp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,670 g, 44,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(2-flo-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



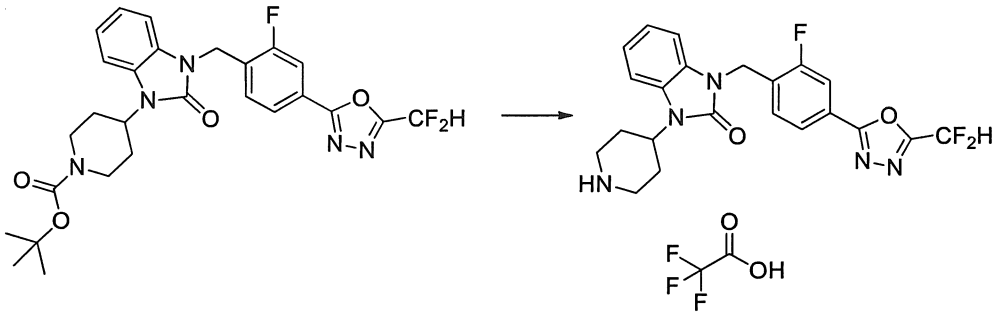
Tert-butyl 4-(3-(2-flo-4-(metoxycarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,670 g, 1,386 mmol) được tạo ra ở bước 3 và hydrazin monohydrat (1,347 ml, 27,712 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở 90°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,670 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 5. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



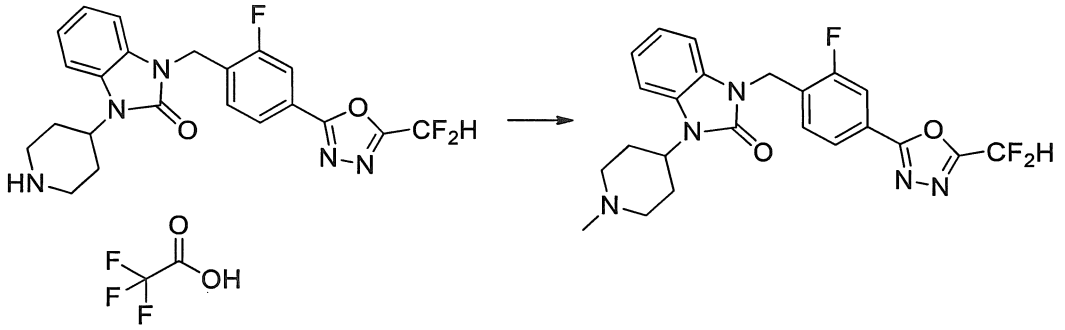
Tert-butyl 4-(3-(2-flo-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,670 g, 1,386 mmol) được tạo ra ở bước 4, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,517 ml, 4,157 mmol) và imidazol (0,283 g, 4,157 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,600 g, 79,7%) dưới dạng chất rắn dạng bọt trắng.

Bước 6. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,300 g, 0,552 mmol) được tạo ra ở bước 5 và axit trifloaxetic (0,845 ml, 11,039 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,290 g, 94,3%, dầu màu nâu).

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 1

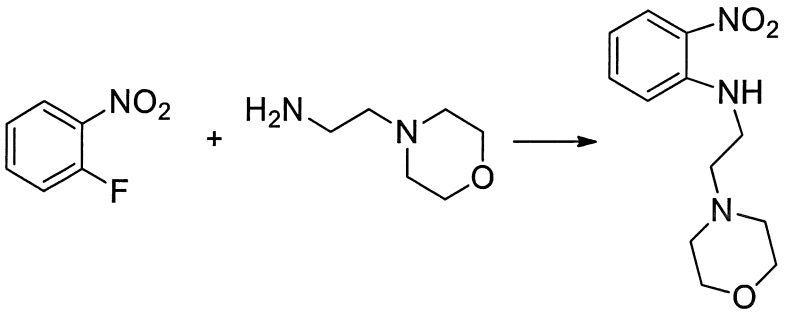


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,289 g, 0,518 mmol) được tạo ra ở bước 6, formaldehit (0,031 g, 1,037 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,090 ml, 0,518 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,220 g, 1,037 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 12%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,220 g, 92,8%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,21 (s, 2H), 4,55 - 4,51 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,40 - 2,34 (m, 2H), 1,91 - 1,87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458,0 (M^+ + 1).

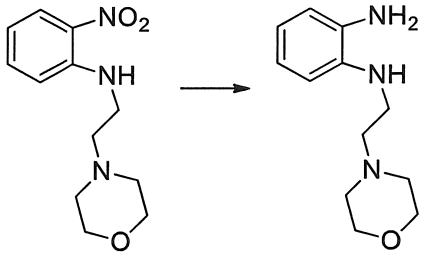
Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 2: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp N-(2-morpholinoetyl)-2-nitroanilin



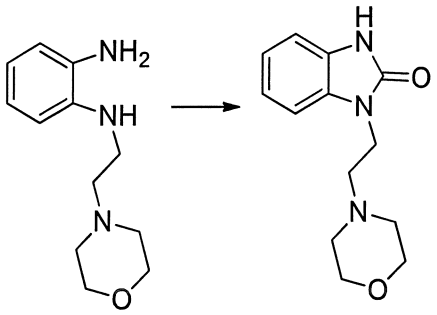
1-flo-2-nitrobenzen (6,000 g, 42,523 mmol), 2-morpholinoetan-1-amin (6,090 g, 46,775 mmol) và kali cacbonat (11,754 g, 85,046 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,500 g, 51,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp N^1-(2-morpholinoetyl)benzen-1,2-diamin



N-(2-morpholinoetyl)-2-nitroanilin (4,500 g, 17,908 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (450 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,500 g, 88,3%, dầu màu nâu).

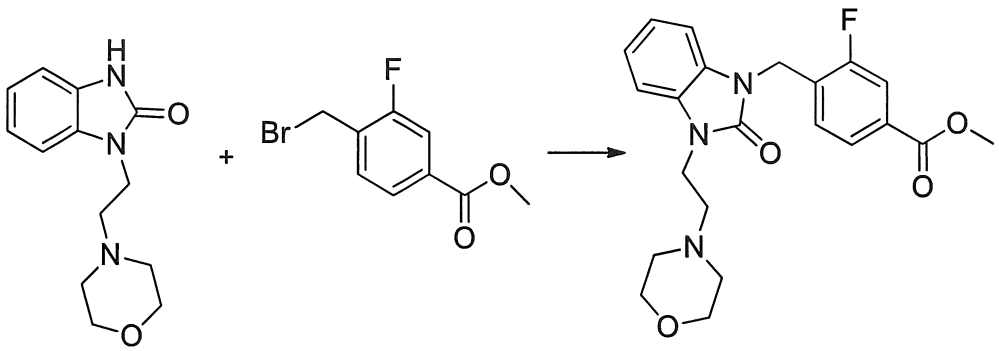
Bước 3. Tổng hợp 1-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



N^1-(2-morpholinoetyl)benzen-1,2-diamin (2,770 g, 12,517 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 2,030 g, 12,517 mmol) được hòa tan trong

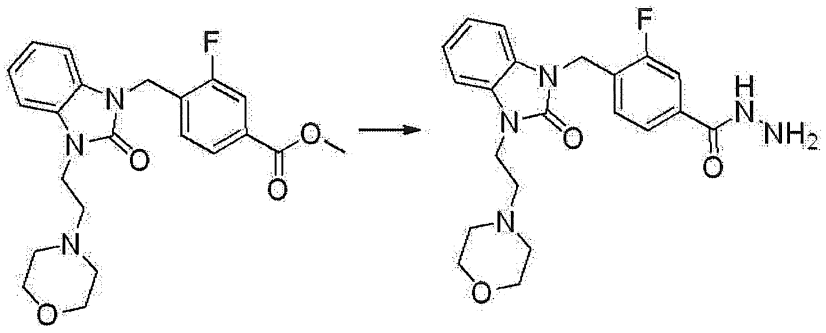
tetrahydrofuran (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,240 g, 72,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp metyl 3-flo-4-((3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)benzoat



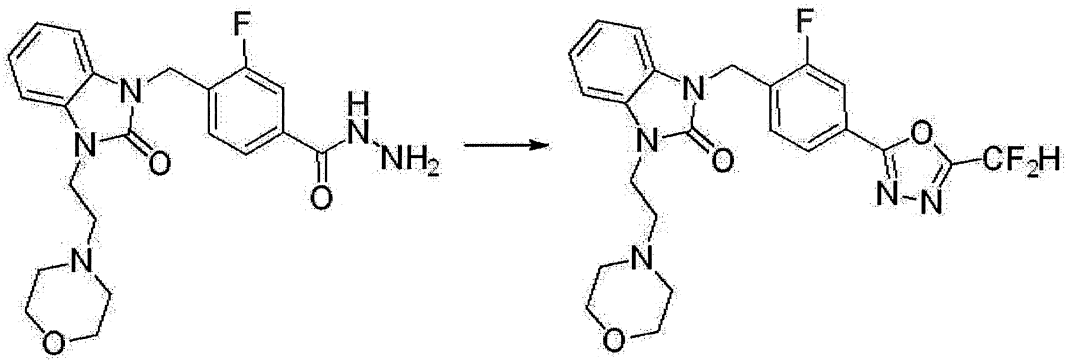
1-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (3,000 g, 12,131 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,728 g, 18,197 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 4-(brommetyl)-3-flobenzoat (2,997 g, 12,131 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,200 g, 43,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5. Tổng hợp 3-flo-4-((3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)benzohydrazua



Metyl 3-flo-4-((3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)benzoat (2,200 g, 5,321 mmol) được tạo ra ở bước 4 và hydrazin monohydrat (5,172 ml, 106,422 mmol) được hòa tan trong etanol (20 ml) ở 90°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,200 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 2

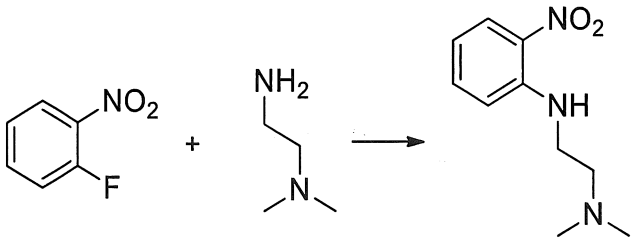


3-flo-4-((3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)benzohydrazua (2,150 g, 5,200 mmol) được tạo ra ở bước 5, anhydrit 2,2-difloaxetic (1,939 ml, 15,600 mmol) và trietylamin (2,174 ml, 15,600 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,550 g, 63,0%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,21 (s, 2H), 4,36 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,51 - 3,24 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 474,3 (M^+ + 1).

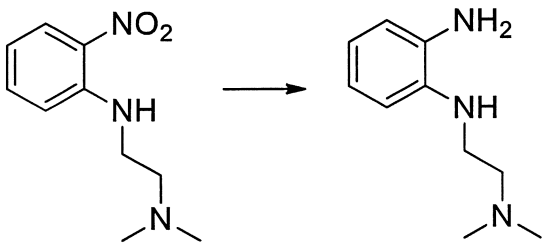
Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 3: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-(dimetylamin)etyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp N^1,N^1-dimetyl-N^2-(2-nitrophenyl)etan-1,2-diamin



1-flo-2-nitrobenzen (2,000 g, 14,174 mmol), N^1,N^1-dimetyletan-1,2-diamin (1,548 ml, 14,174 mmol) và kali cacbonat (3,918 g, 28,349 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở 70°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,500 g, 84,3%) dưới dạng dầu màu đỏ.

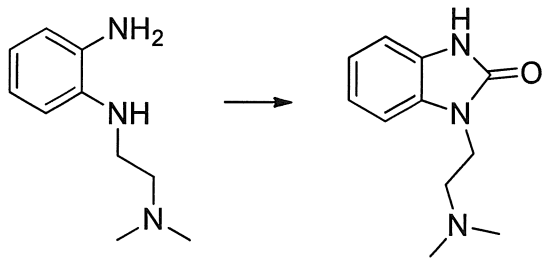
Bước 2. Tổng hợp N^1-(2-(dimetylamin)etyl)benzen-1,2-diamin



N^1,N^1-dimetyl-N^2-(2-nitrophenyl)etan-1,2-diamin (2,500 g, 11,947 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (250 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt

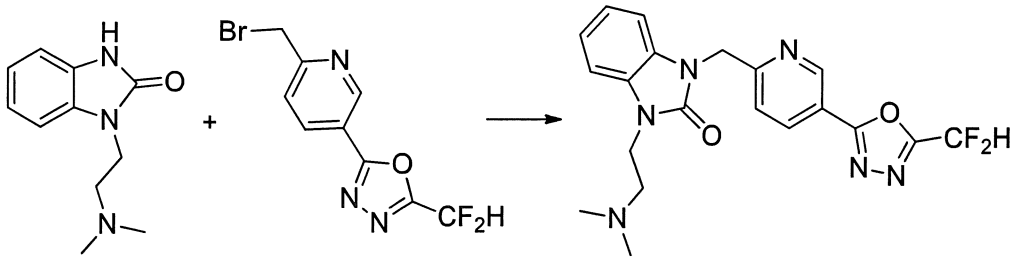
của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,100 g, 98,0%, dầu màu đen).

Bước 3. Tổng hợp 1-(2-(dimetylamin)etyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



N^1-(2-(dimetylamin)etyl)benzen-1,2-diamin (2,100 g, 11,714 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 2,089 g, 12,886 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,700 g, 70,7%) dưới dạng dầu màu đen.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 3



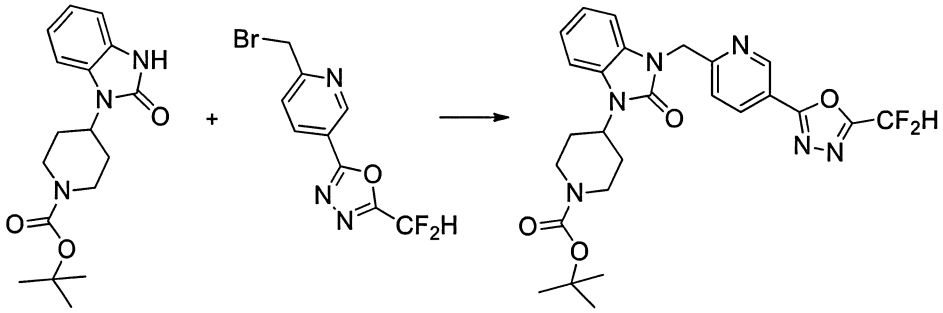
1-(2-(dimetylamin)etyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,300 g, 1,462 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,088 g, 2,192 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-

1,3,4-oxadiazol (0,466 g, 1,608 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,300 g, 49,5%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 7,06 (s, 0,25H), 6,95 - 6,93 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 5,29 (s, 2H), 4,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 415,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 4: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

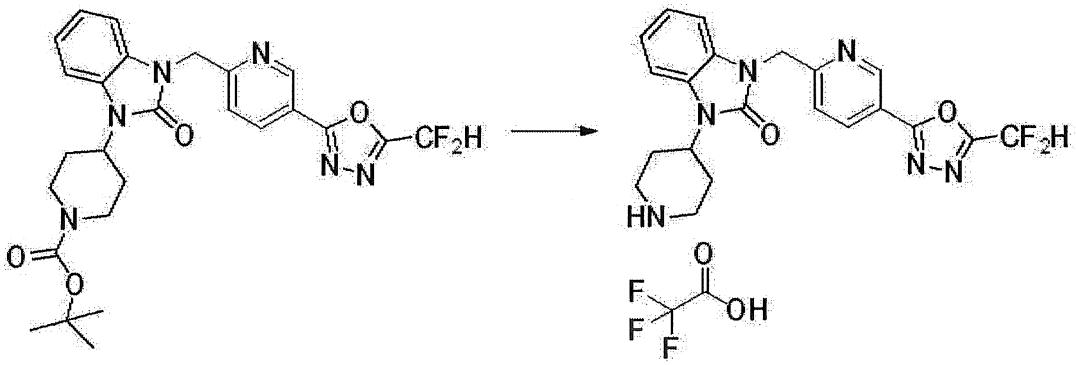
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,200 g, 0,630 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,038 g, 0,945 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,201 g, 0,693 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến

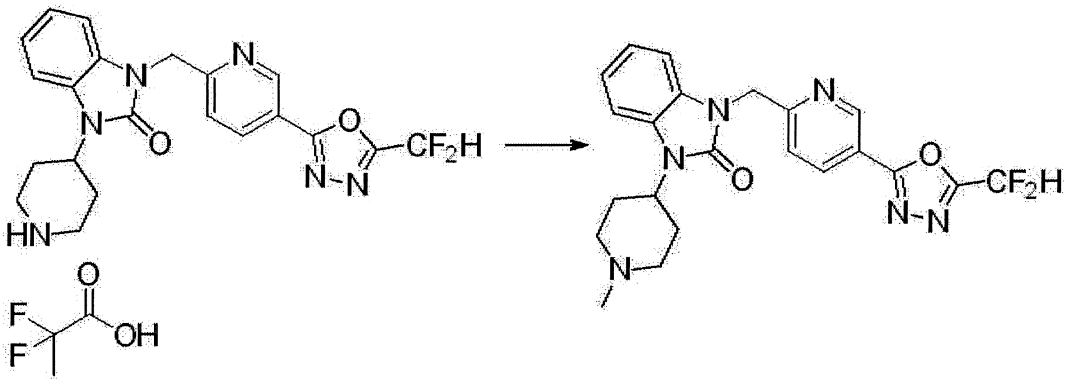
50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,210 g, 63,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,250 g, 0,475 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,727 ml, 9,496 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,250 g, 97,4%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 4



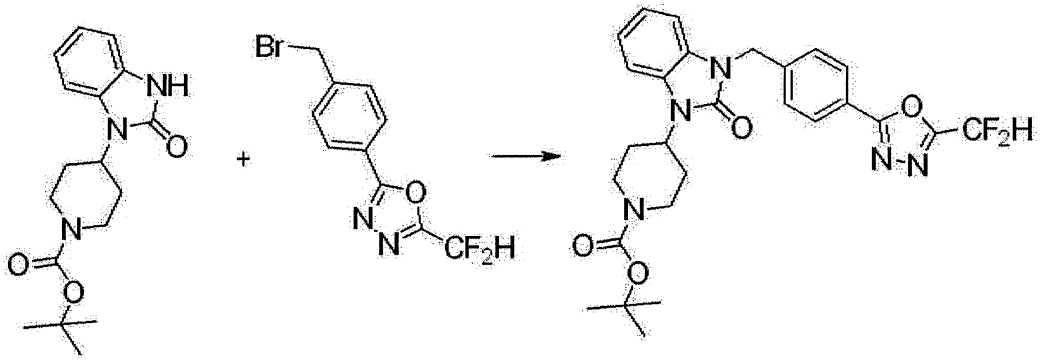
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,141 g, 0,261 mmol) được tạo ra ở bước 2 và N,N-diisopropyletylamin (0,045 ml, 0,261 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,039 ml, 0,522 mmol) và natri triaxetoxybohydrua

(0,111 g, 0,522 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 69,6%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,00 - 1,96 (m, 2H), 1,45 - 1,41 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 441,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 5: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

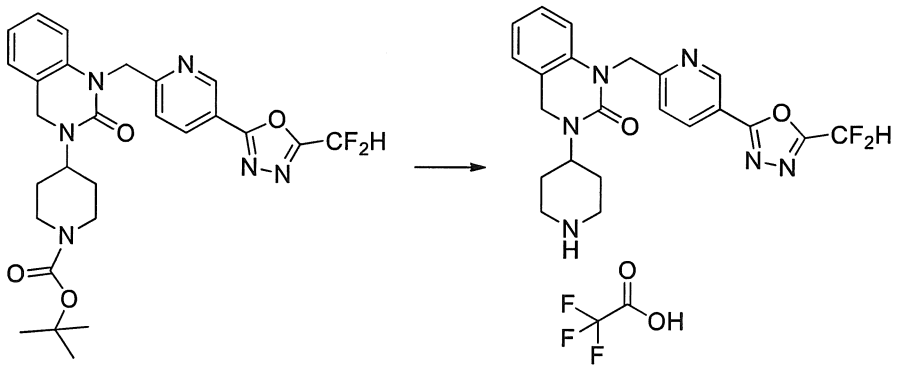
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,200 g, 0,630 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,038 g, 0,945 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,200 g, 0,693 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp.

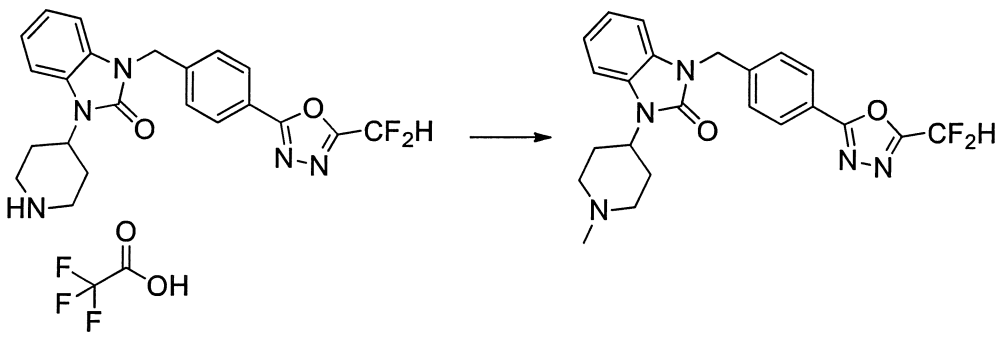
Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 45,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,285 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,437 ml, 5,708 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 97,4%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 5



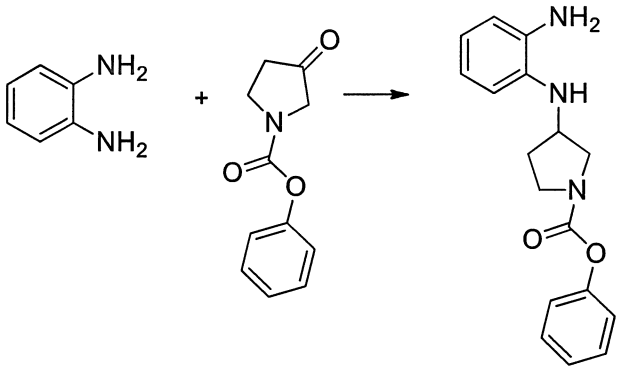
1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,150 g, 0,278 mmol) được tạo ra ở bước 2 và N,N-diisopropyletylamin (0,048 ml, 0,278 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi

formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,041 ml, 0,556 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,118 g, 0,556 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 73,7%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,86 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 0,25H), 5,13 (s, 2H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 5H), 1,97 (dd, J = 12,6, 2,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,39 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440,3 (M^+ + 1).

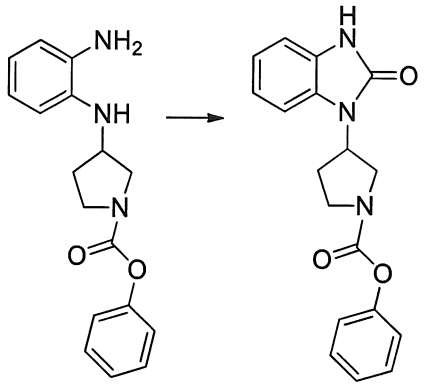
Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 6: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp benzyl 3-((2-aminphenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat



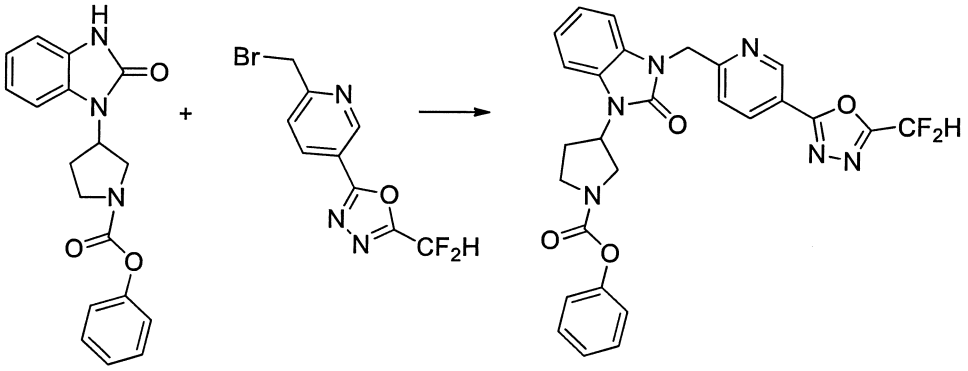
Benzyl 3-oxopyrolidin-1-carboxylat (2,000 g, 9,122 mmol), benzen-1,2-diamin (2,959 g, 27,367 mmol), natri triaxetoxybohydrua (3,867 g, 18,245 mmol) và axit axetic (1,044 ml, 18,245 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,620 g, 57,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp benzyl 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Benzyl 3-oxopyrolidin-1-carboxylat (1,620 g, 7,389 mmol) được tạo ra ở bước 1 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,198 g, 7,389 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,900 g, 36,1%) dưới dạng chất rắn xốp màu nâu.

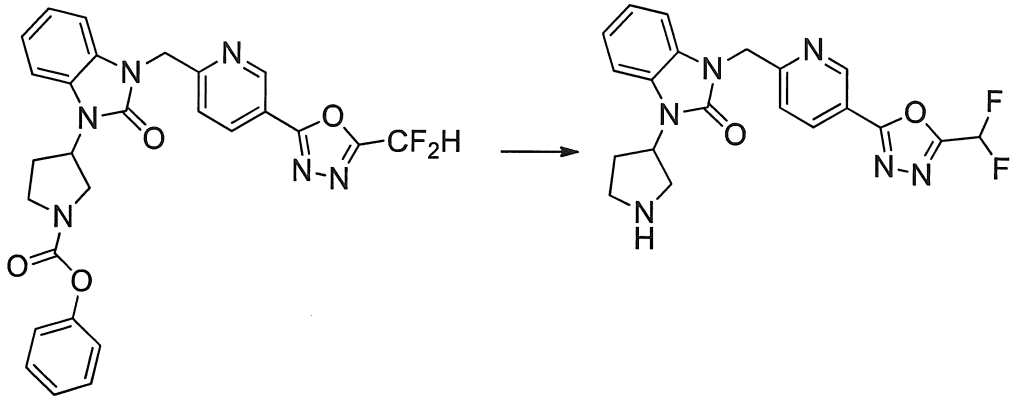
Bước 3. Tổng hợp benzyl 3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Benzyl 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,200 g, 0,593 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,889 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút.

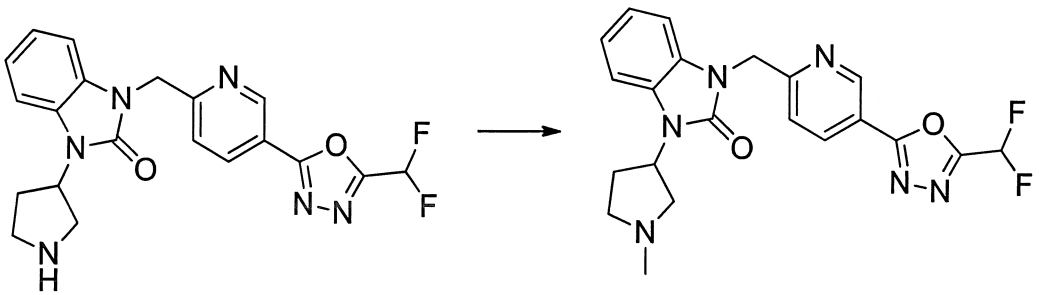
2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,189 g, 0,652 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,180 g, 55,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Benzyl 3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,180 g, 0,329 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong metanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (18 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,070 g, 51,5%, chất rắn màu trắng).

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 6

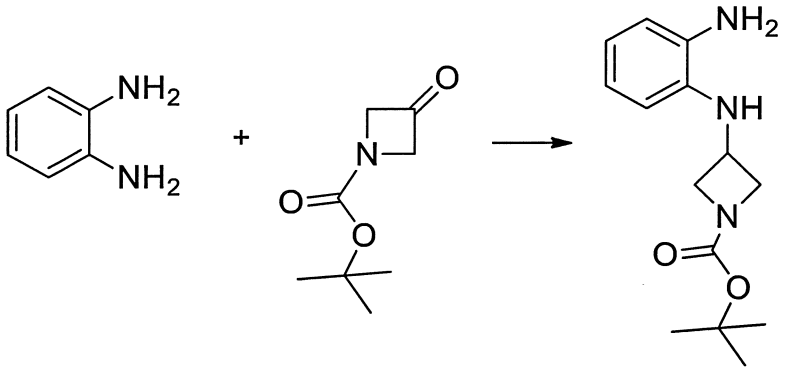


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,070 g, 0,170 mmol) được tạo ra ở bước 4, natri triaxetoxybohydrua (0,072 g, 0,339 mmol) và formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,025 ml, 0,339 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 55,3%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,97 - 6,95 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,31 - 5,23 (m, 3H), 3,23 - 3,21 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,86 - 2,84 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 427,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 7: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylazetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

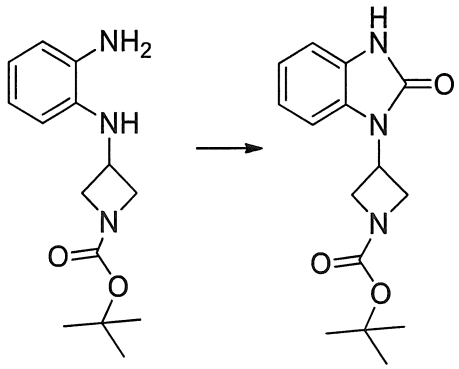
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-((2-aminphenyl)amin)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (2,000 g, 11,682 mmol), benzen-1,2-diamin (3,790 g, 35,047 mmol), natri triaxetoxybohydrua (4,952 g, 23,364 mmol) và axit axetic (1,337 ml, 23,364 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa

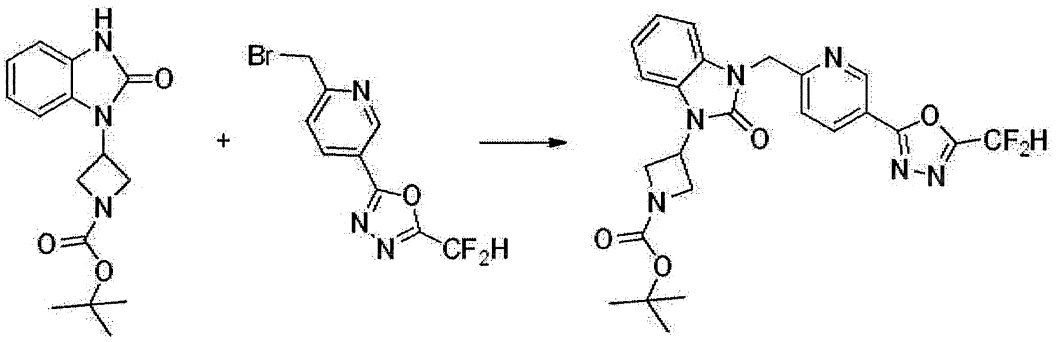
bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,900 g, 61,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



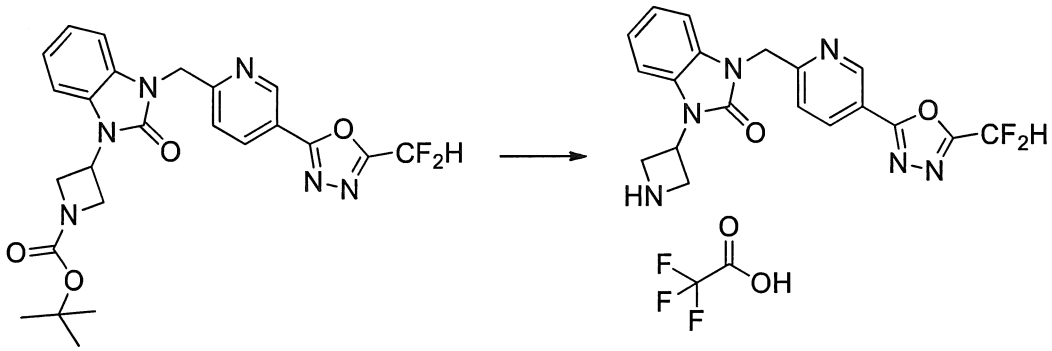
Tert-butyl 3-((2-aminphenyl)amin)azetidin-1-carboxylat (1,900 g, 7,215 mmol) được tạo ra ở bước 1 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,170 g, 7,215 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,900 g, 43,1%) dưới dạng chất rắn xốp màu nâu.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



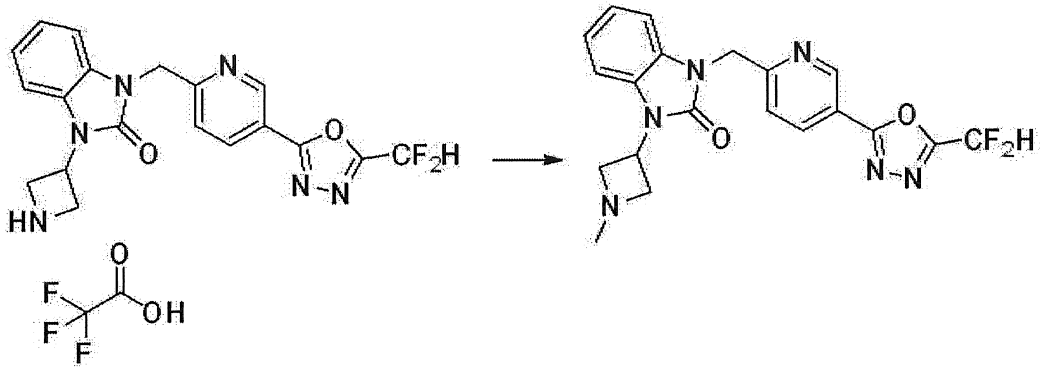
Tert-butyl 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,200 g, 0,691 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,041 g, 1,037 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,221 g, 0,760 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 29,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp 1-(azetidin-3-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,100 g, 0,201 mmol) được tạo ra ở bước 3 và axit trifloaxetic (0,307 ml, 4,012 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,100 g, 97,3%, dầu màu vàng).

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 7

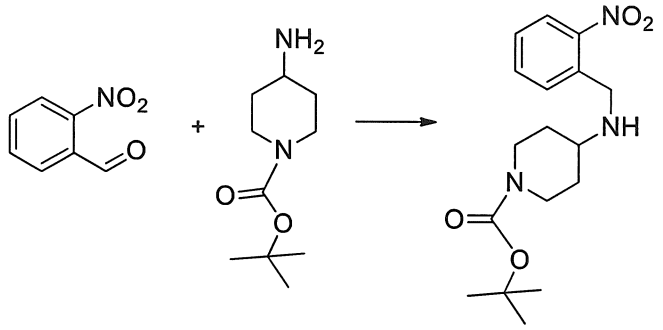


1-(azetidin-3-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,100 g, 0,195 mmol) được tạo ra ở bước 4 và N,N-diisopropyletylamin (0,034 ml, 0,195 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,029 ml, 0,390 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,390 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 62,1%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,01 (m, 3H), 7,07 (s, 0,25H), 6,97 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,40 - 5,36 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,79 - 4,65 (m, 4H), 3,10 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 413,4 (M^+ + 1).

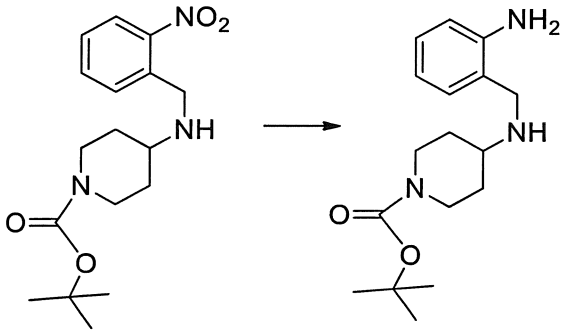
Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất 8: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-nitrobenzyl)amin)piperidin-1-carboxylat



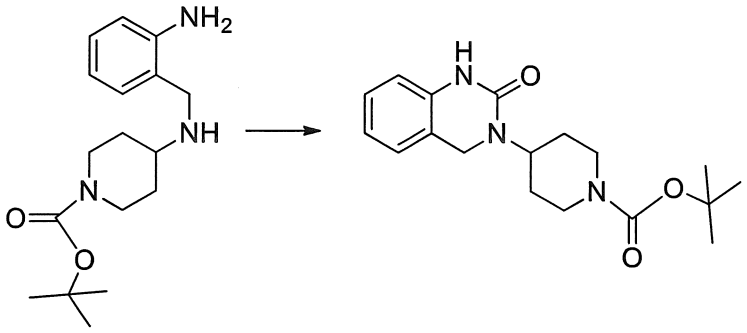
2-nitrobenzaldehyt (3,000 g, 19,852 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (3,976 g, 19,852 mmol), natri triaxetoxybohydrua (8,415 g, 39,704 mmol) và axit axetic (2,273 ml, 39,704 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,500 g, 37,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-aminbenzyl)amin)piperidin-1-carboxylat



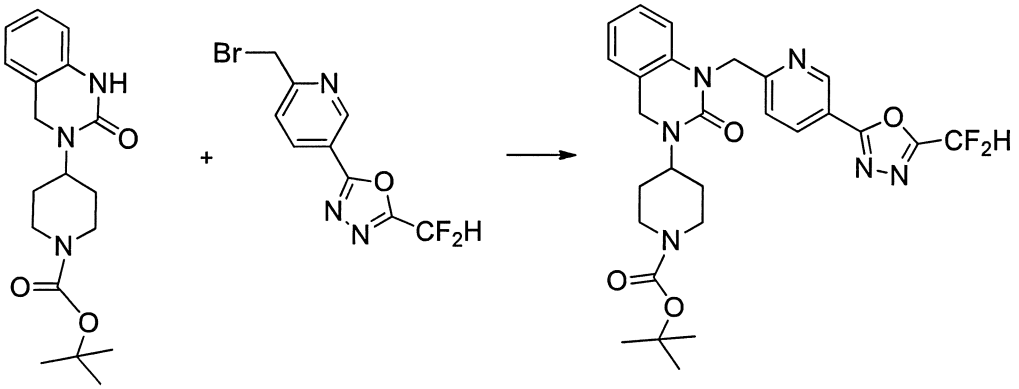
Tert-butyl 4-((2-nitrobenzyl)amin)piperidin-1-carboxylat (2,500 g, 7,454 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (250 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,000 g, 87,9%, dầu không màu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-aminbenzyl)amin)piperidin-1-carboxylat (2,000 g, 6,548 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,168 g, 7,203 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,900 g, 41,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

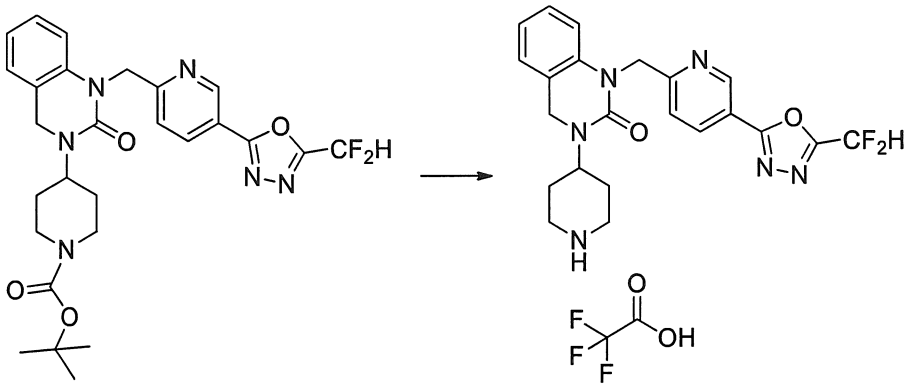
Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat (0,200 g, 0,603 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,905 mmol) được thêm vào dung

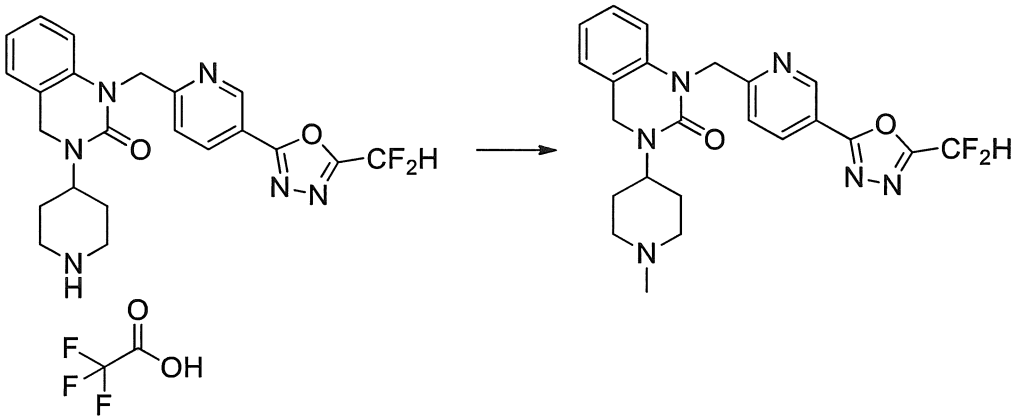
dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,193 g, 0,664 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,160 g, 49,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat (0,160 g, 0,296 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (0,453 ml, 5,920 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,160 g, 97,5%, dầu màu vàng).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 8

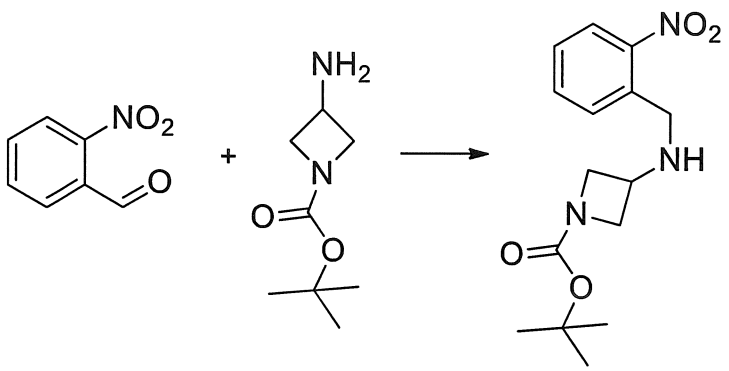


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (0,160 g, 0,289 mmol) được tạo ra ở bước 5 và N,N-diisopropyletylamin (0,050 ml, 0,289 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,043 ml, 0,577 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,122 g, 0,577 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 83,9%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 - 9,30 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 7,02 - 7,01 (m, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 5H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H), 1,47 - 1,44 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 455,4 (M^+ + 1).

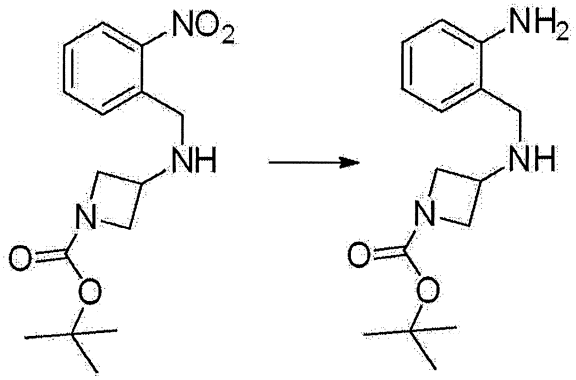
Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 9: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylazetidin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-((2-nitrobenzyl)amin)azetidin-1-carboxylat



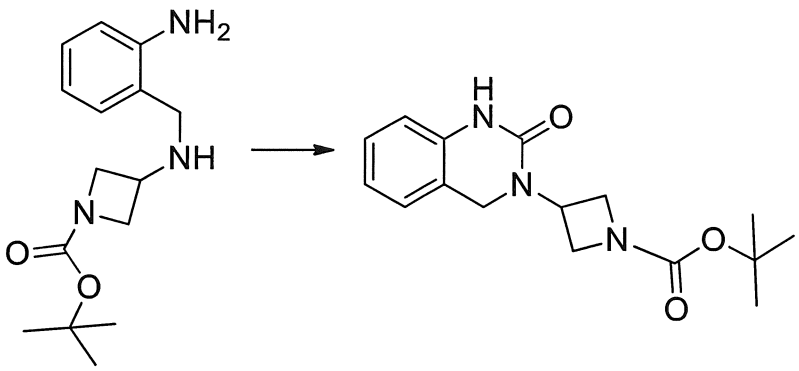
2-nitrobenzaldehyt (3,000 g, 19,852 mmol), tert-butyl 3-aminazetidin-1-carboxylat (3,419 g, 19,852 mmol), natri triaxetoxybohydrua (8,415 g, 39,704 mmol) và axit axetic (2,273 ml, 39,704 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,600 g, 59,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 3-((2-aminbenzyl)amin)azetidin-1-carboxylat



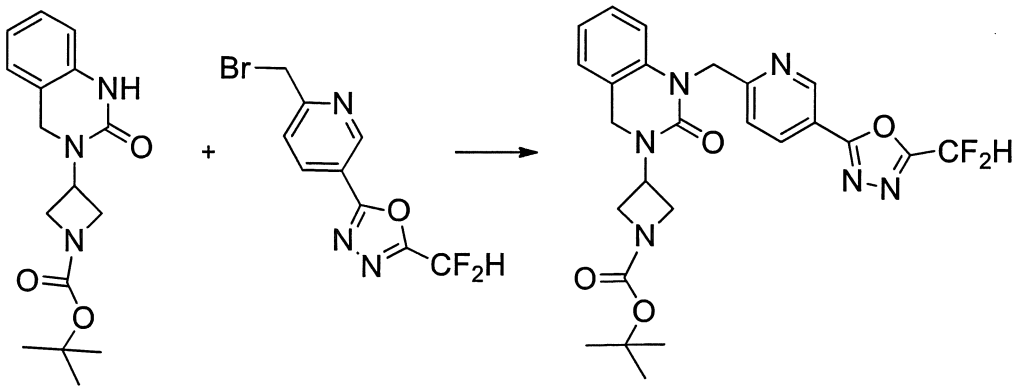
Tert-butyl 3-((2-nitrobenzyl)amin)azetidin-1-carboxylat (3,600 g, 11,713 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (360 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,000 g, 92,3%, dầu không màu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 3-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-((2-aminbenzyl)amin)azetidin-1-carboxylat (3,000 g, 10,816 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,929 g, 11,897 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,300 g, 39,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

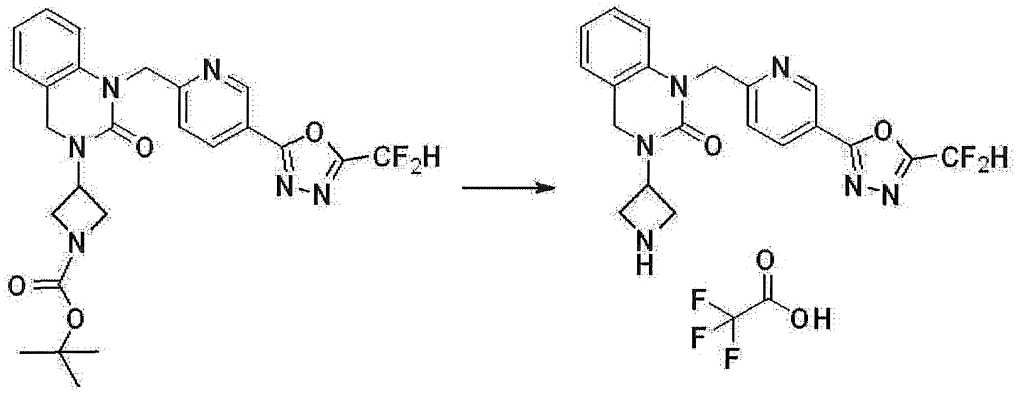
Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat (0,200 g, 0,659 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,040 g, 0,989 mmol) được thêm vào dung dịch thu

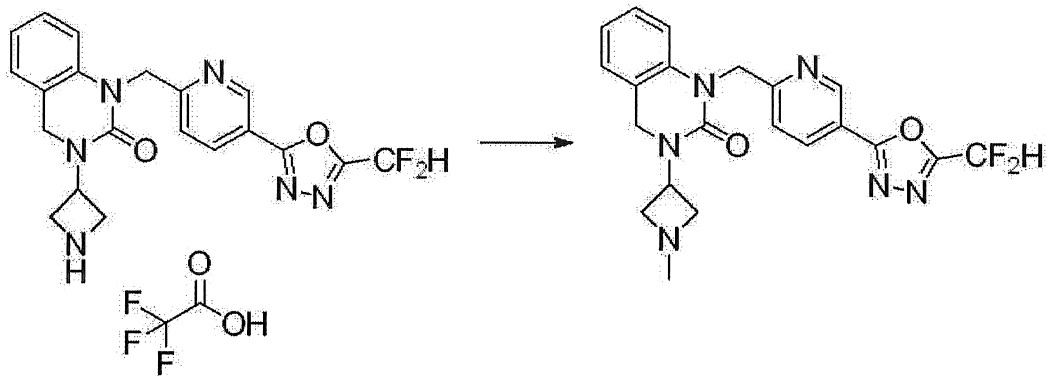
được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,210 g, 0,725 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 44,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5. Tổng hợp 3-(azetidin-3-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 3-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,293 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (0,448 ml, 5,853 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 97,4%, dầu màu vàng).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 9

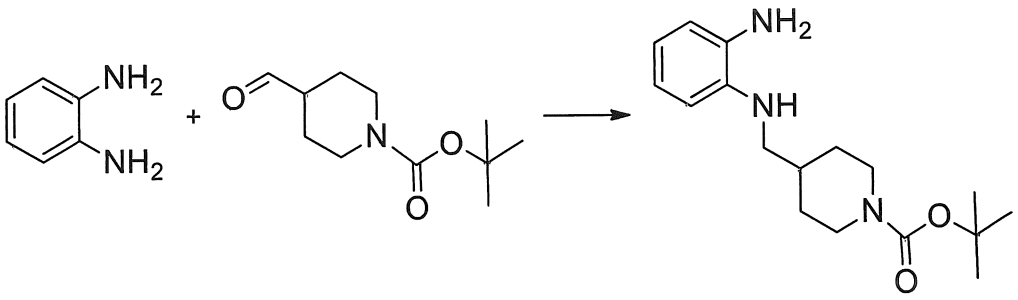


3-(azetidin-3-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (0,150 g, 0,285 mmol) được tạo ra ở bước 5 và N,N-diisopropyletylamin (0,050 ml, 0,285 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,042 ml, 0,570 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,121 g, 0,570 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 82,3%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,08 (s, 0,25H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 7,01 (s, 0,5H), 6,95 (s, 0,25H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,32 - 4,28 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 2,83 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 427,3 (M^+ + 1).

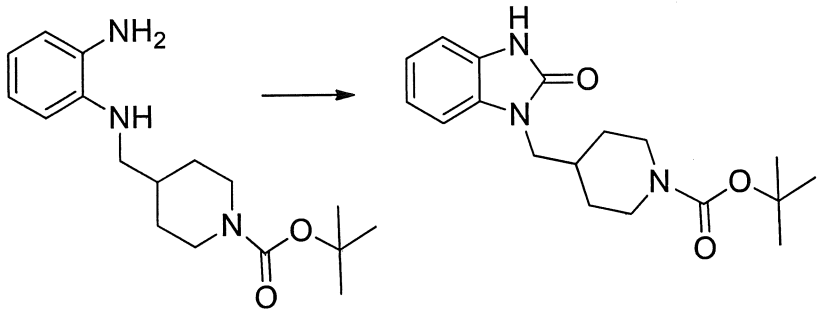
Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 10: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(((2-aminphenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat



Benzen-1,2-diamin (1,700 g, 15,720 mmol), tert-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (10,059 g, 47,161 mmol), natri triaxetoxybohydrua (6,664 g, 31,441 mmol) và axit axetic (1,800 ml, 31,441 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,350 g, 28,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

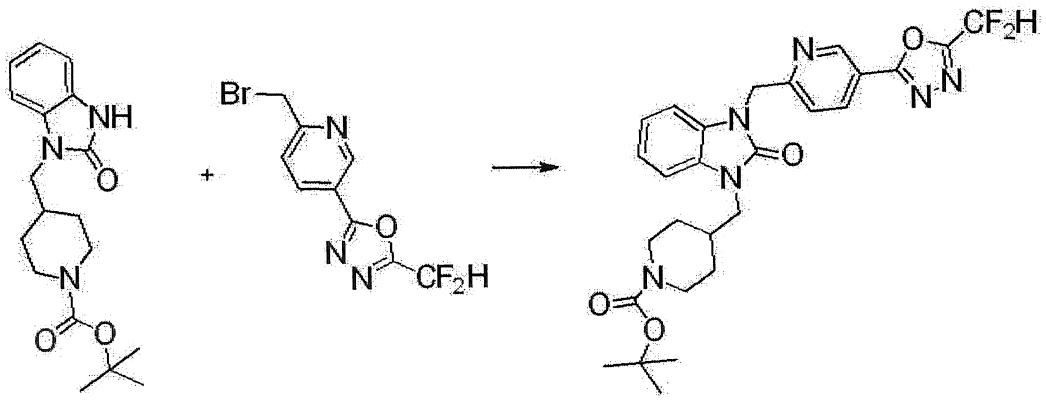
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(((2-aminphenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat (1,350 g, 4,420 mmol) được tạo ra ở bước 1 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,788 g, 4,862 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl

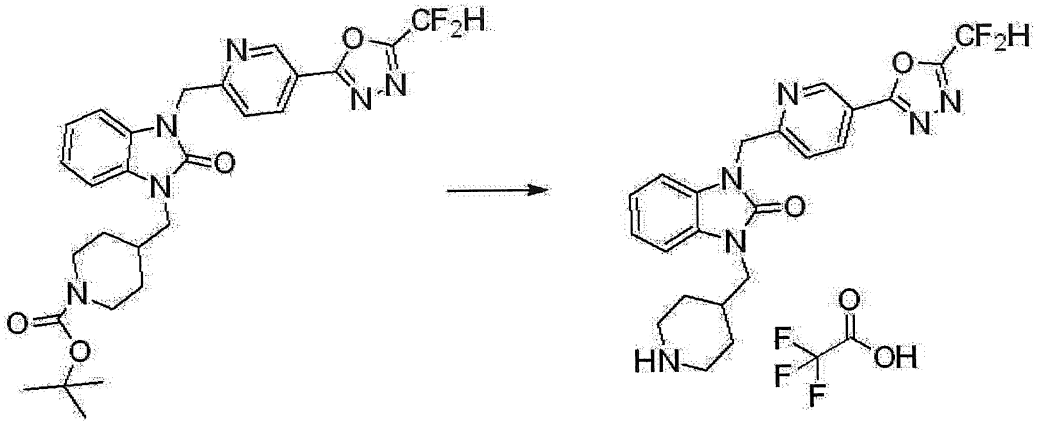
axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1 g, 68,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-((3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



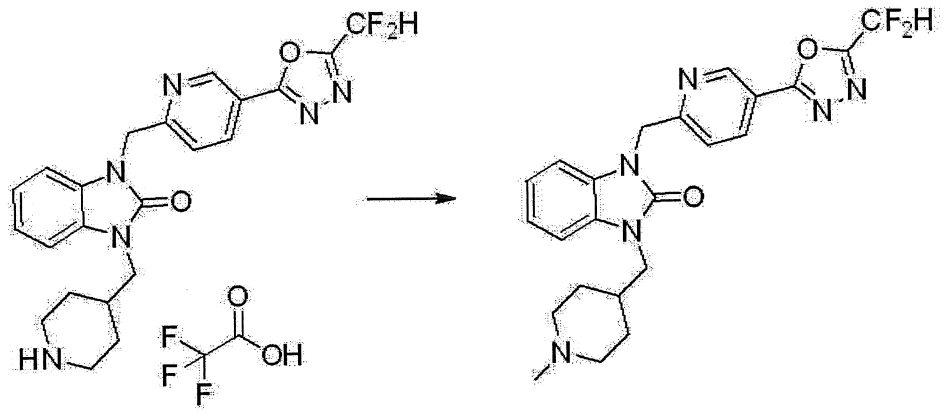
Tert-butyl 4-((2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,200 g, 0,603 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,036 g, 0,905 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,193 g, 0,664 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 46,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-((3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,277 mmol) được tạo ra ở bước 3 và axit trifloaxetic (0,425 ml, 5,550 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 97,5%, dầu màu vàng).

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 10



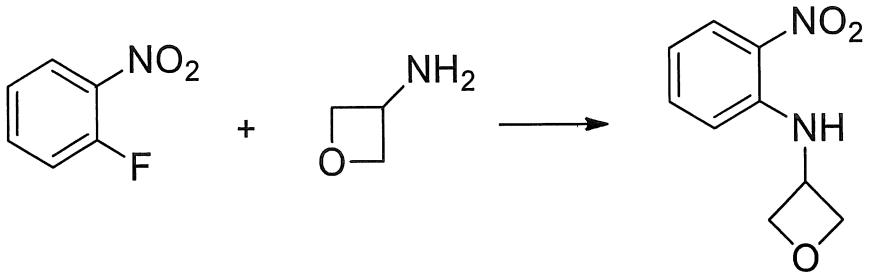
1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,150 g, 0,271 mmol) được tạo ra ở bước 4 và N,N-diisopropyletylamin (0,047 ml, 0,271 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,040 ml, 0,542 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,115 g, 0,542 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng

natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 65,1%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 - 6,69 (m, 4H), 7,07 (s, 0,25H), 6,96 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,31 (s, 2H), 3,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42 - 3,39 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 2,05 - 2,04 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,47 - 1,42 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 455,4 ($M^+ + 1$).

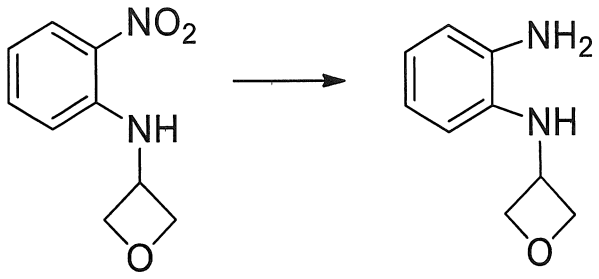
Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 11: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp N-(2-nitrophenyl)oxetan-3-amin



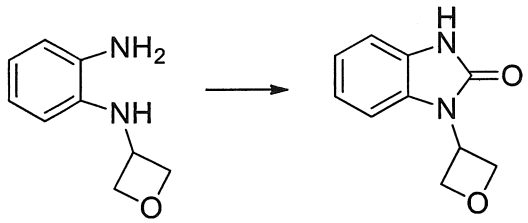
1-flo-2-nitrobenzen (2,000 g, 14,174 mmol), oxetan-3-amin (1,140 g, 15,592 mmol) và kali cacbonat (3,918 g, 28,349 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở 70°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,750 g, 63,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp N^1-(oxetan-3-yl)benzen-1,2-diamin



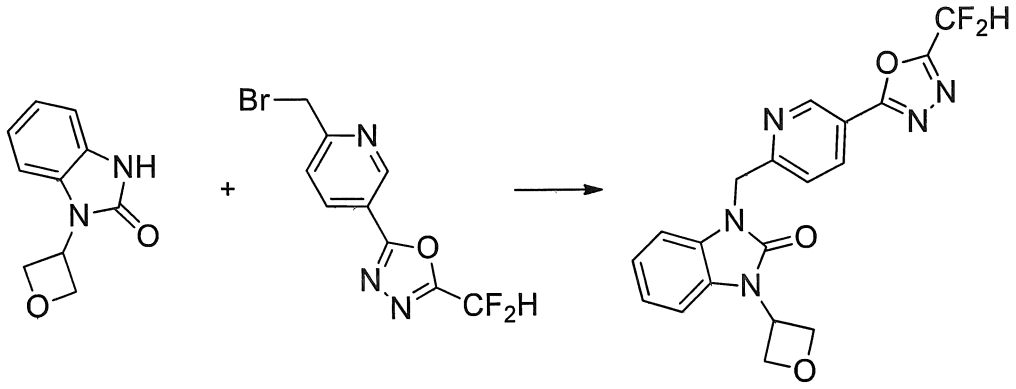
N-(2-nitrophenyl)oxetan-3-amin (1,750 g, 9,012 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (170 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,000 g, 67,6%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp 1-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



N^1-(oxetan-3-yl)benzen-1,2-diamin (1,000 g, 6,090 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,086 g, 6,699 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,400 g, 34,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 11

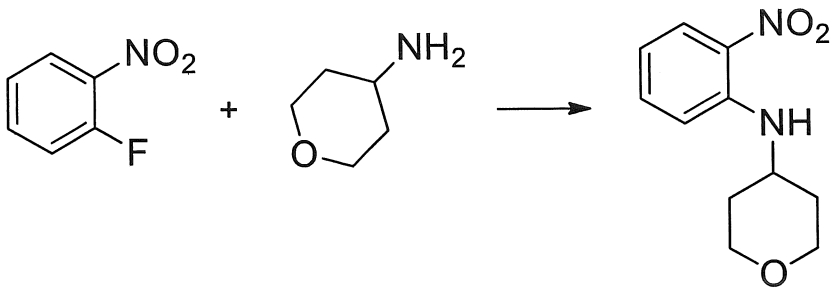


1-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,526 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,032 g, 0,789 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,168 g, 0,578 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 52,4%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 - 9,30 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,77 - 5,70 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,26 - 5,23 (m, 2H), 5,18 - 5,15 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 400,3 (M^+ + 1).

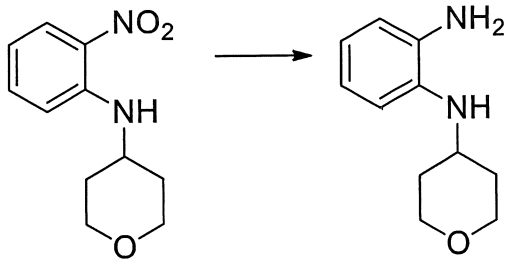
Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 12: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp N-(2-nitrophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin



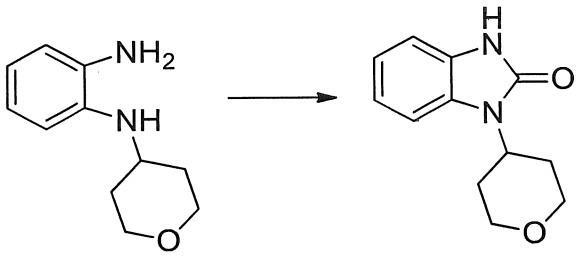
1-flo-2-nitrobenzen (2,000 g, 14,174 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-amin (1,577 g, 15,592 mmol) và kali cacbonat (3,918 g, 28,349 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở 70°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,800 g, 57,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp N^1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzen-1,2-diamin



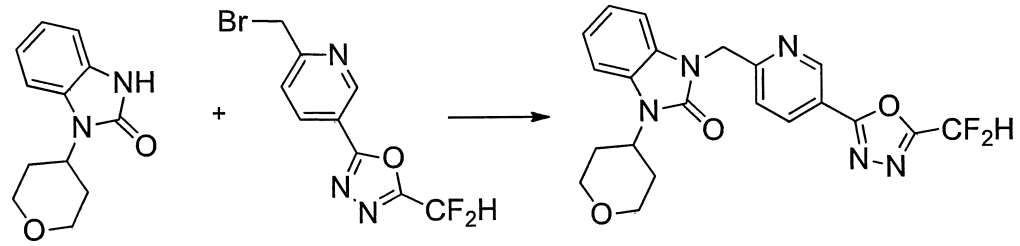
N-(2-nitrophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin (1,800 g, 8,099 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 0,1% (180 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,710 g, 109,8%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



N^1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzen-1,2-diamin (1,710 g, 8,894 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,586 g, 9,784 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,900 g, 46,4%) dưới dạng chất rắn màu đen.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 12

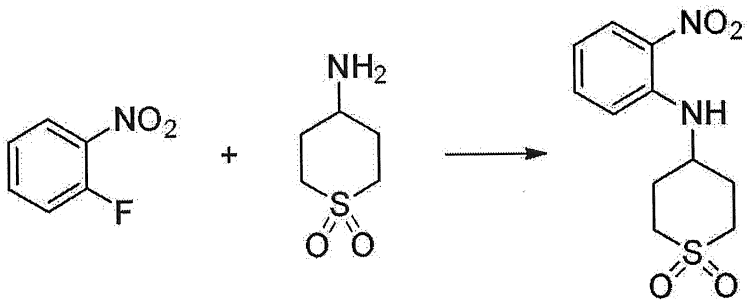


1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,458 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,027 g, 0,687 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,146 g, 0,504 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 40,9%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 428,3 (M^+ + 1).

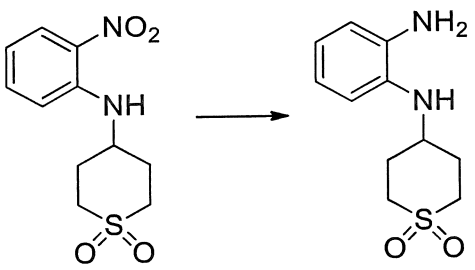
Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 13: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 4-((2-nitrophenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit



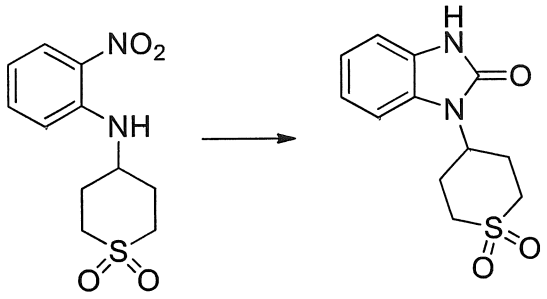
1-flo-2-nitrobenzen (1,710 g, 12,119 mmol), 4-amintetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (1,808 g, 12,119 mmol) và trietylamin (3,378 ml, 24,238 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 90°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat (20 ml) và hexan (10 ml) được đưa vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,730 g, 52,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 4-((2-aminphenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit



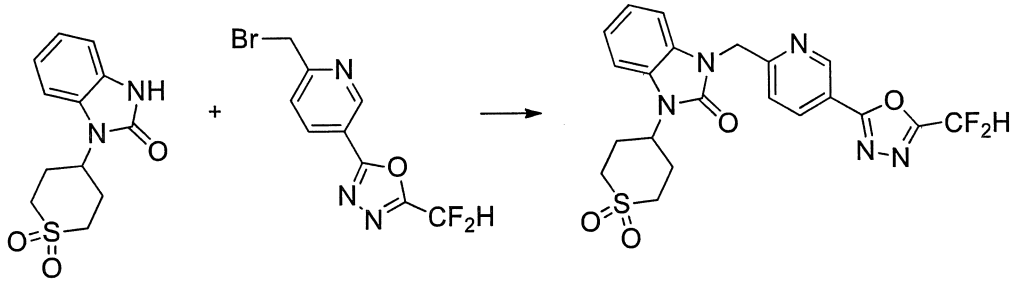
4-((2-nitrophenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (1,730 g, 8,268 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (170 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,310 g, 15,6%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp 1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



4-((2-aminphenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (0,310 g, 1,290 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,230 g, 1,419 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,220 g, 64,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 13

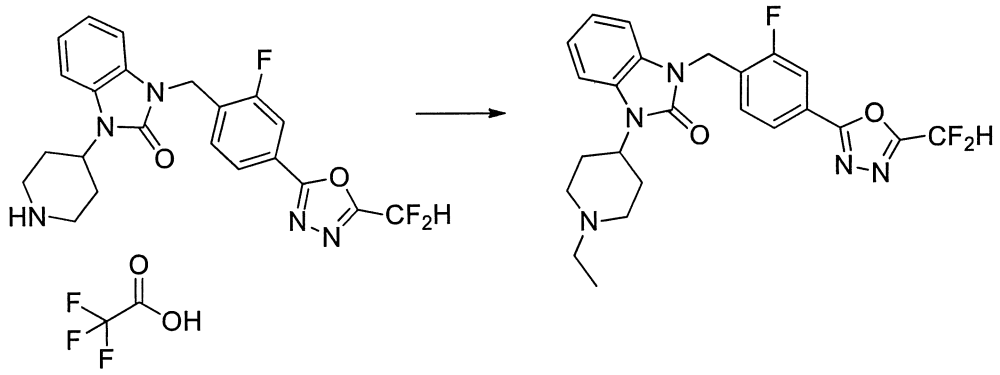


1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,375 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,023 g, 0,563 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,120 g, 0,413 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 56,0%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,32 - 3,08 (m, 6H), 2,28 - 2,24 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 476,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 14: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-etylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 14



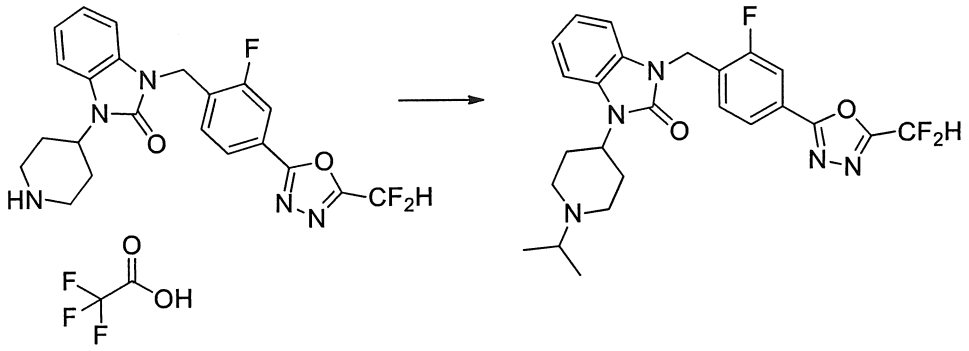
1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,323 g, 0,579 mmol), axetaldehyt (0,051 g, 1,159 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,101 ml, 0,579 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,246 g, 1,159 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Nước được

rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,180 g, 65,9%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 3,17 - 3,14 (m, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 4H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H), 1,17 - 1,14 (m, 3H).

Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 15: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 15

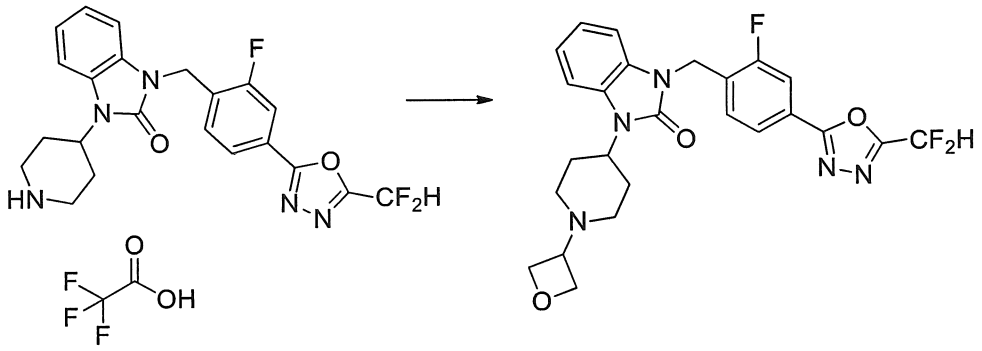


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,300 g, 0,538 mmol), axeton (0,080 ml, 1,076 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,538 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,228 g, 1,076 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 76,5%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,21 (s, 2H), 4,60 - 4,58 (m, 1H), 3,32 - 3,29 (m, 3H), 2,70 - 2,62 (m, 4H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 486,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 16: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 16

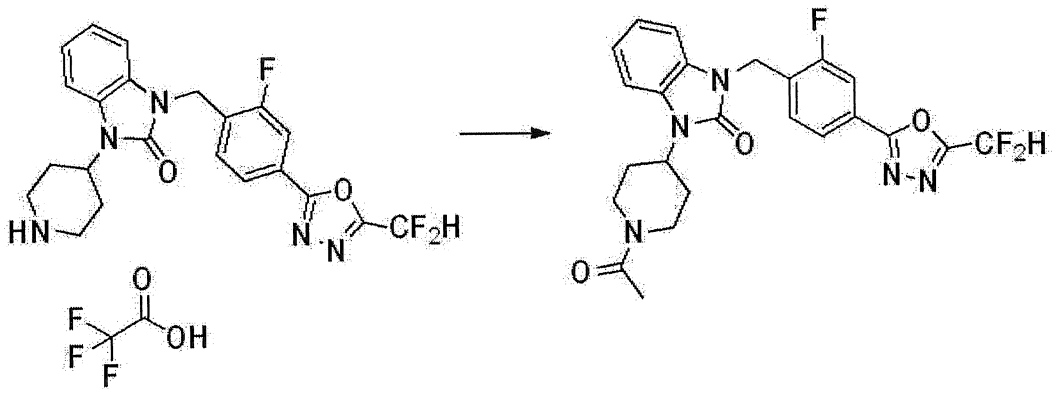


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,300 g, 0,538 mmol), oxetan-3-on (0,078 g, 1,076 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,094 ml, 0,538 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,228 g, 1,076 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,180 g, 67,0%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 5,20 (s, 2H), 4,71 - 4,64 (m, 4H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 2,95 - 2,92 (m, 2H), 2,54 - 2,49 (m, 2H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 500,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 17: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 17

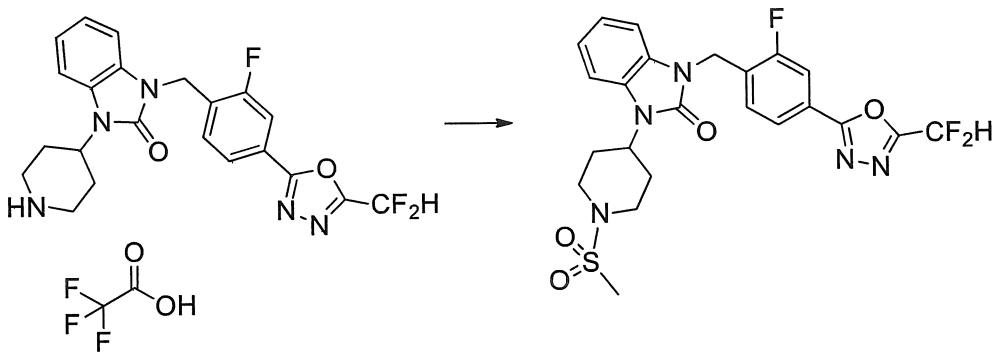


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,300 g, 0,538 mmol), axetyl clorua (0,077 ml, 1,076 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (0,187 ml, 1,076 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 42,1%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 3H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,15 - 4,11 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,73 - 2,69 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,98 - 1,94 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 486,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 18: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 18

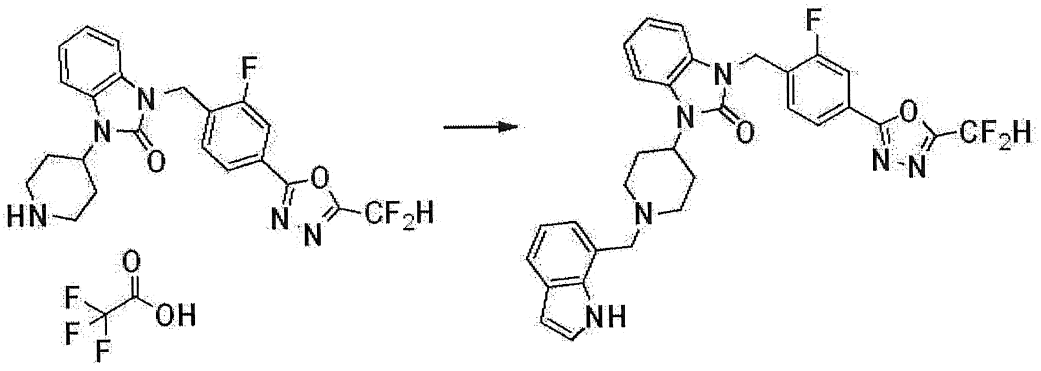


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,300 g, 0,538 mmol), metansulfonyl clorua (0,083 ml, 1,076 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,187 ml, 1,076 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 53,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,91 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,22 (s, 2H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,07 - 4,04 (m, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 5H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 507,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 19: 1-(1-((1H-indol-7-yl)metyl)piperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 19

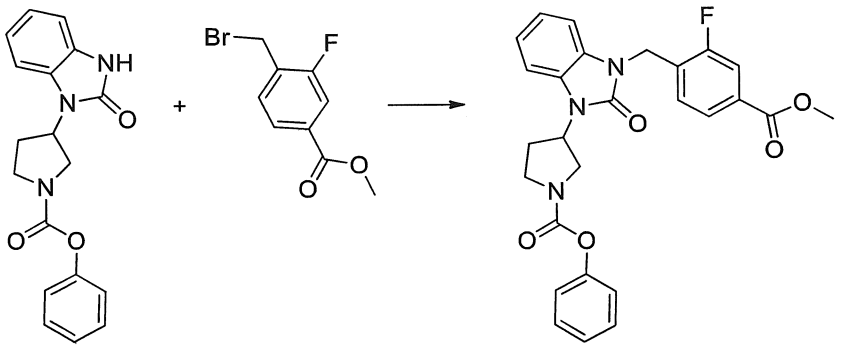


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,359 mmol), 1H-indol-7-carbaldehyt (0,078 g, 0,538 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,062 ml, 0,359 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,152 g, 0,718 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 53,5%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (br s, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 5H), 7,07 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,59 - 6,57 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,39 - 4,37 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 574,4 (M^+ + 1).

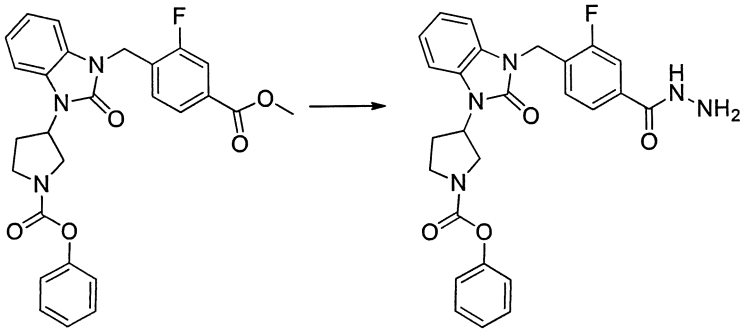
Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 20: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp benzyl 3-(3-(2-flo-4-(metoxycarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Benzyl 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,580 g, 1,719 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,103 g, 2,579 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 4-(brommetyl)-3-flobenzoat (0,425 g, 1,719 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,780 g, 90,1%) dưới dạng dầu không màu.

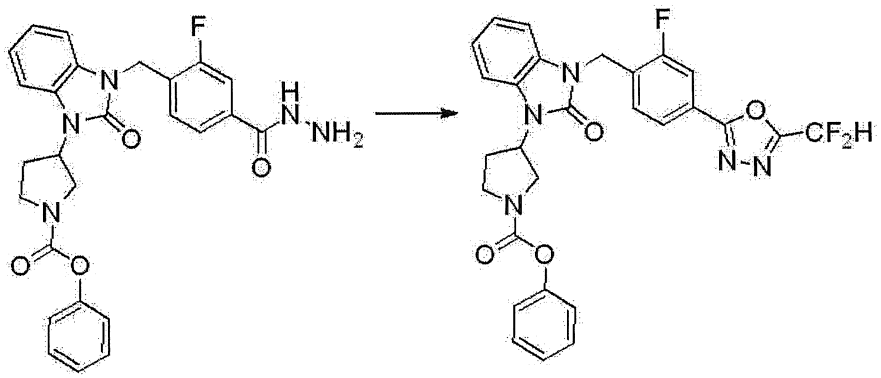
Bước 2. Tổng hợp benzyl 3-(3-(2-flo-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Benzyl 3-(3-(2-flo-4-(metoxycarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,780 g, 1,549 mmol) được tạo ra ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,506 ml, 30,981 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi

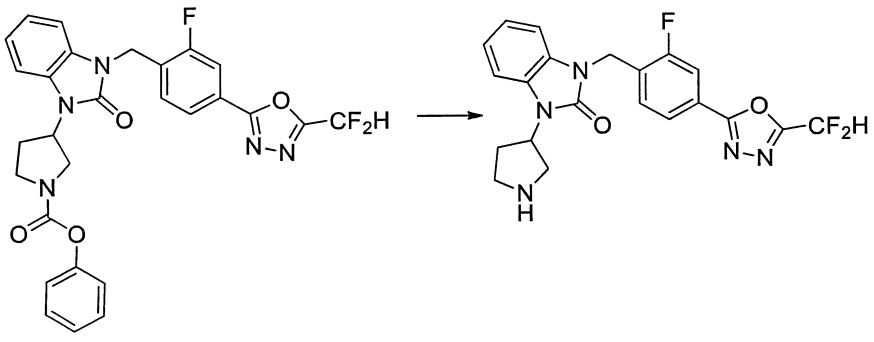
hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,780 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 3. Tổng hợp benzyl 3-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



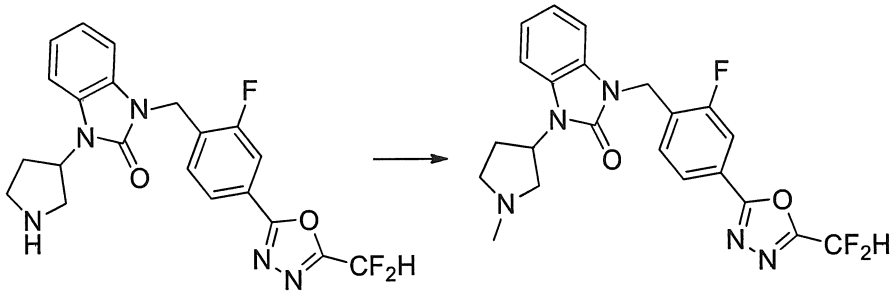
Benzyl 3-(3-(2-flo-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,780 g, 1,549 mmol) được tạo ra ở bước 2, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,578 ml, 4,647 mmol) và imidazol (0,316 g, 4,647 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,700 g, 80,2%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Benzyl 3-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,700 g, 1,242 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong metanol (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (70 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,500 g, 93,7%, chất rắn màu trắng).

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 20

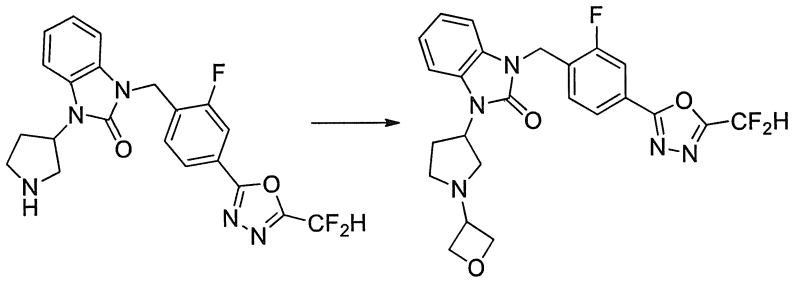


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,190 g, 0,442 mmol) được tạo ra ở bước 4, formaldehit (0,027 g, 0,885 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,188 g, 0,885 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 56,1%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,26 - 5,23 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,17 - 3,13 (m, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 444,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 21: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 21

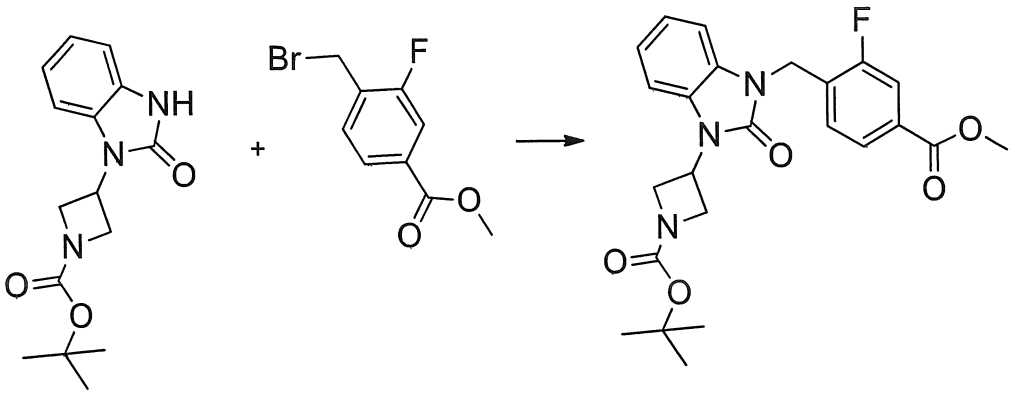


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,210 g, 0,489 mmol), oxetan-3-on (0,070 g, 0,978 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,207 g, 0,978 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 42,1%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,77 (m, 3H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,99 - 6,97 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,30 - 5,28 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,78 - 4,65 (m, 4H), 3,73 - 3,70 (m, 1H), 3,12 - 3,08 (m, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 486,4 ($M^+ + 1$).

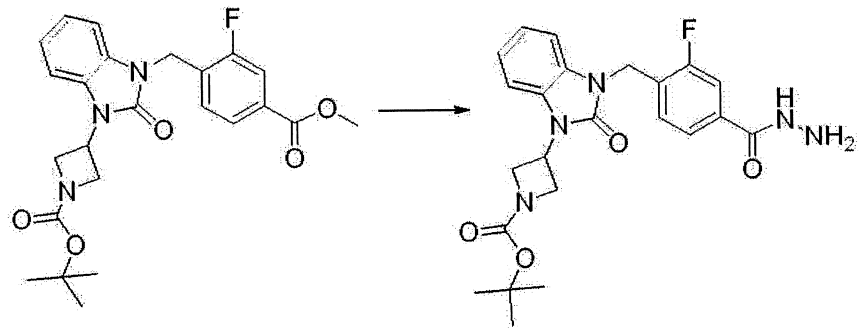
Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 22: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylazetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(2-flo-4-(metoxycarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,570 g, 1,970 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,118 g, 2,955 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 4-(brommetyl)-3-flobenzoat (0,487 g, 1,970 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,610 g, 68,0%) dưới dạng dầu không màu.

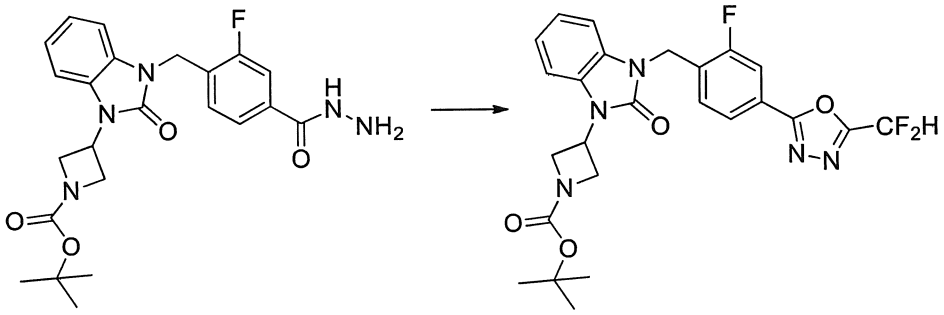
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(2-flo-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-(3-(2-flo-4-(metoxycarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,610 g, 1,339 mmol) được tạo ra ở bước 1 và hydrazin monohydrat (1,302 ml, 26,784 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi

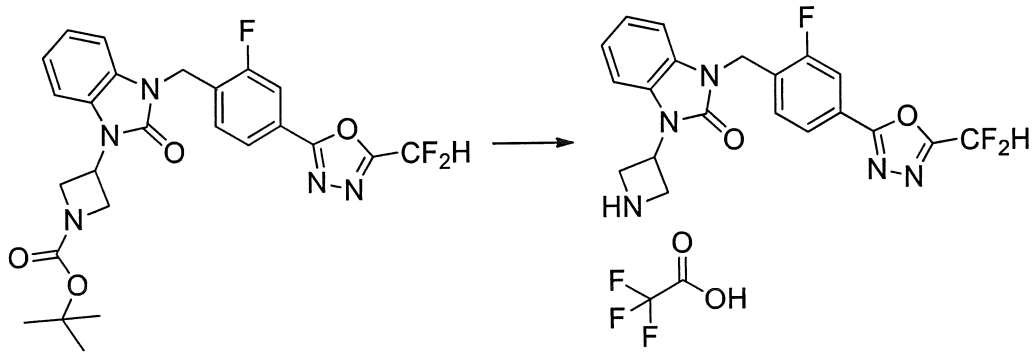
hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,610 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 3-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



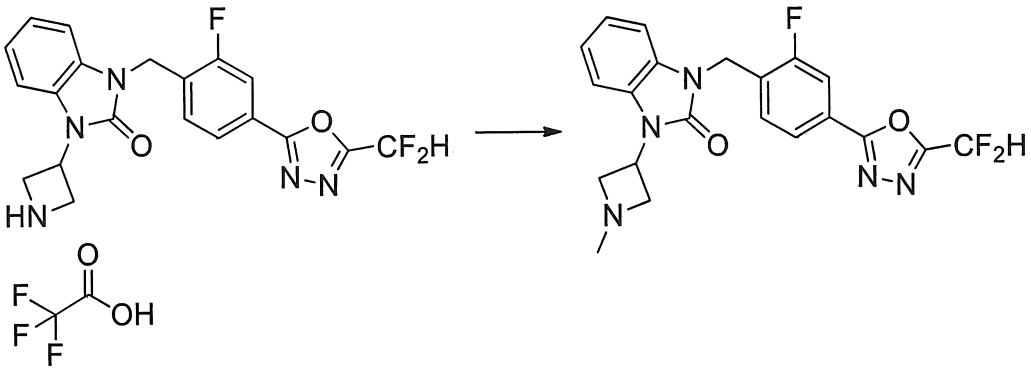
Tert-butyl 3-(3-(2-flo-4-(hydrazincarbonyl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,610 g, 1,339 mmol) được tạo ra ở bước 2, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,499 ml, 4,018 mmol) và imidazol (0,274 g, 4,018 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,600 g, 86,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp 1-(azetidin-3-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 3-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,600 g, 1,164 mmol) được tạo ra ở bước 3 và axit trifloaxetic (1,783 ml, 23,279 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,600 g, 97,4%, dầu màu vàng).

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 22

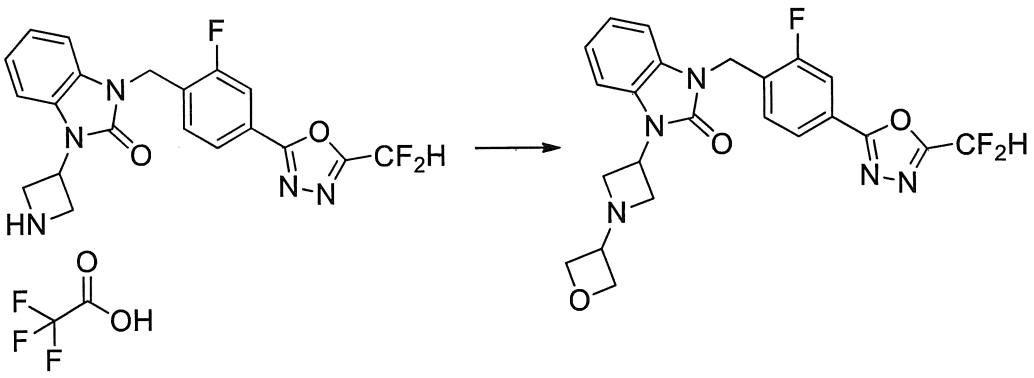


1-(azetidin-3-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,300 g, 0,567 mmol) được tạo ra ở bước 4 và N,N-diisopropyletylamin (0,099 ml, 0,567 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi formaldehit (0,034 g, 1,133 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,240 g, 1,133 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,160 g, 65,8%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,5H), 5,21 - 5,15 (m, 3H), 4,24 - 4,16 (m, 4H), 2,75 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 430,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 23: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 23

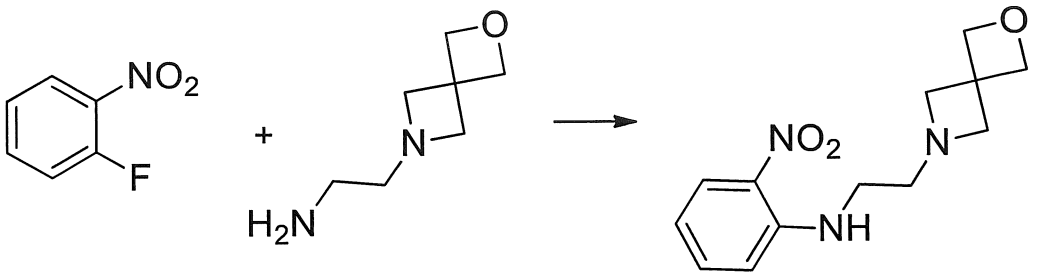


1-(azetidin-3-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,300 g, 0,567 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,099 ml, 0,567 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi oxetan-3-on (0,082 g, 1,133 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,240 g, 1,133 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 37,4%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,19 (s, 2H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,80 - 4,77 (m, 2H), 4,65 - 4,62 (m, 2H), 3,99 - 3,96 (m, 3H), 3,87 - 3,83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 472,3 ($M^+ + 1$).

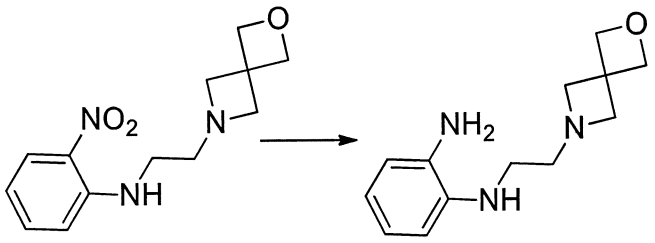
Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 24: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp N-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)-2-nitroanilin



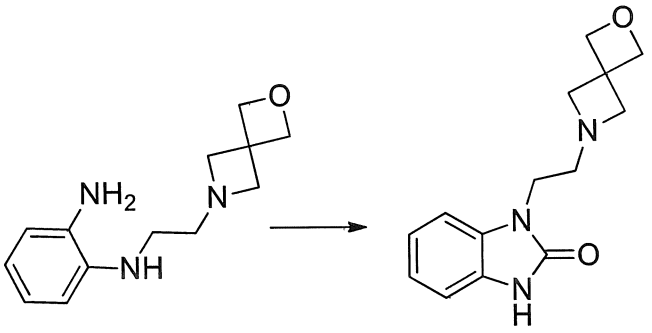
1-flo-2-nitrobenzen (0,400 g, 2,835 mmol), 2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etan-1-amin (0,403 g, 2,835 mmol) và kali cacbonat (0,784 g, 5,670 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,388 g, 52,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp N^1-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)benzen-1,2-diamin



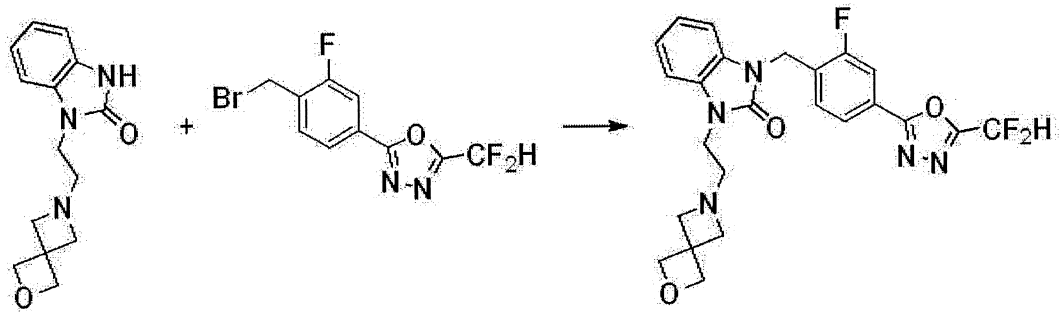
N-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)-2-nitroanilin (0,388 g, 1,474 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong etanol (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (40 mg) được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,366 g, 106,5%, dầu màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp 1-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



N^1-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)benzen-1,2-diamin (0,366 g, 1,569 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (0,254 g, 1,569 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,330 g, 81,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 24



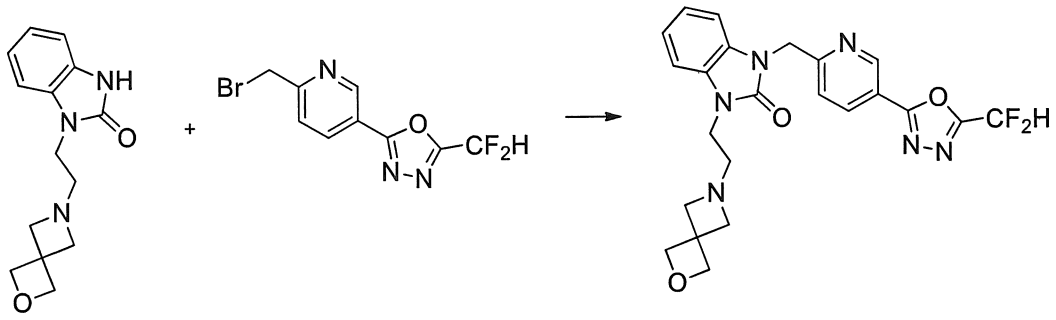
1-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,386 mmol) được tạo ra ở bước 3 và natri hydrua (60,00%, 0,017 g, 0,424 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở 0°C, sau đó 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,130 g, 0,424 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp.

Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,027 g, 14,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 MHz- 7,82 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 6,79 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,72 (s, 4H), 3,91 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (s, 4H), 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 486,4 (M^+ + H).

Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 25: 1-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 25



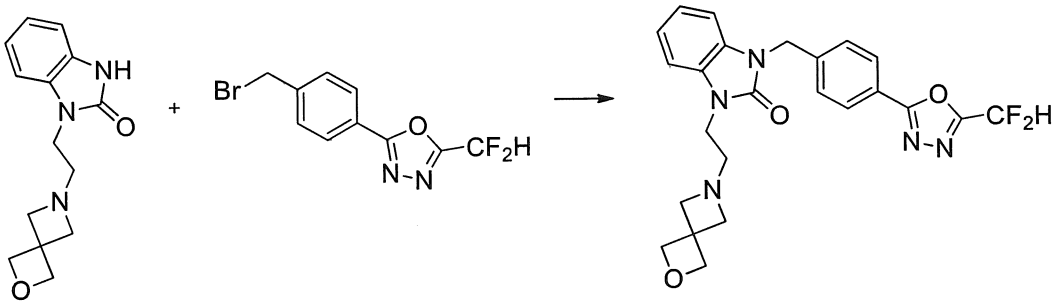
1-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,115 g, 0,443 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 24 và natri hydrua (60,00%, 0,020 g, 0,488 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở 0°C, sau đó 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,142 g, 0,488 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,083 g, 40,0%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,10 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 6,79 (m, 4H), 5,28 (s,

2H), 4,70 (s, 4H), 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 469,4 (M^+ + H).

Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 26: 1-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 26

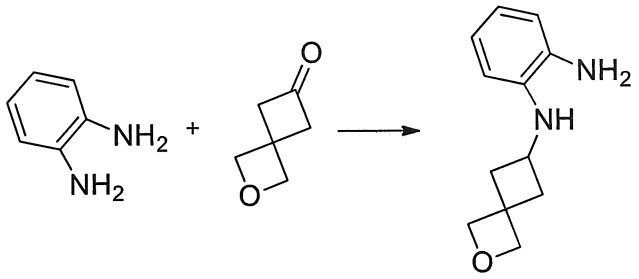


1-(2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,115 g, 0,443 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 24 và natri hydrua (60,00%, 0,020 g, 0,488 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở 0°C, sau đó 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,142 g, 0,488 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,083 g, 40,0%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,10 - 7,09 (m, 1H), 7,08 - 6,79 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 469,4 (M^+ + H).

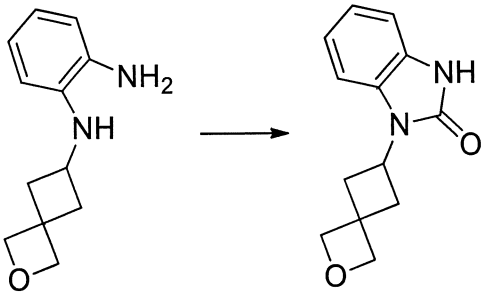
Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất 27: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp N^1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)benzen-1,2-diamin



2-oxaspiro[3,3]heptan-6-on (1,000 g, 9,247 mmol) và 1,2-phenylendiamin (2,074 g, 18,495 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (2,352 g, 11,097 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,120 g, 59,3%) dưới dạng chất rắn màu cam.

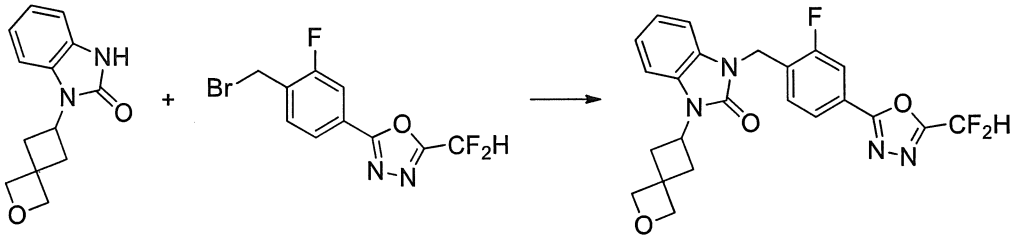
Bước 2. Tổng hợp 1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



N^1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)benzen-1,2-diamin (1,120 g, 5,483 mmol) được tạo ra ở bước 1 và 1,1'-carbonyldiimidazol (0,889 g, 5,483 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng etyl

axetat, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,556 g, 44,0%) dưới dạng chất rắn màu hồng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 27

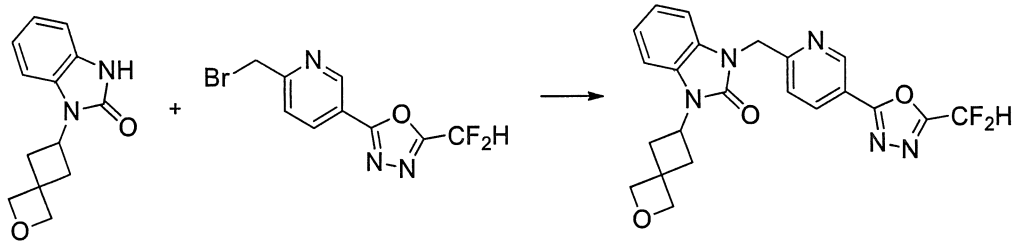


1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,434 mmol) được tạo ra ở bước 2 và natri hydrua (60,00%, 0,019 g, 0,478 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, sau đó 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,147 g, 0,478 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,136 g, 68,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 - 6,79 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 457,4 (M^+ + H).

Ví dụ 28: Tổng hợp hợp chất 28: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 28

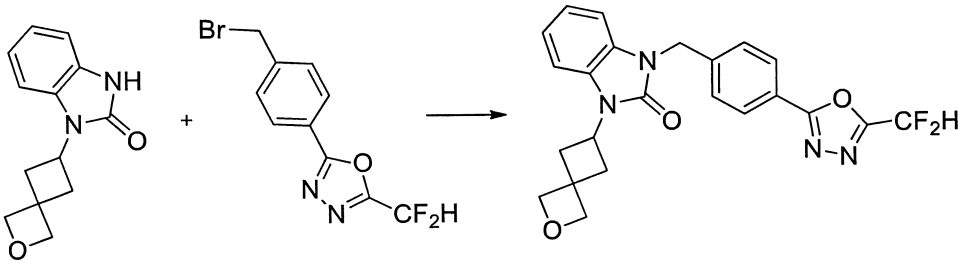


1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,434 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 27 và natri hydrua (60,00%, 0,019 g, 0,478 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, sau đó 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,139 g, 0,478 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,118 g, 61,8%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 - 6,81 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,74 - 4,70 (m, 1H), 3,19 - 3,16 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440,4 (M^+ + H).

Ví dụ 29: Tổng hợp hợp chất 29: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 29



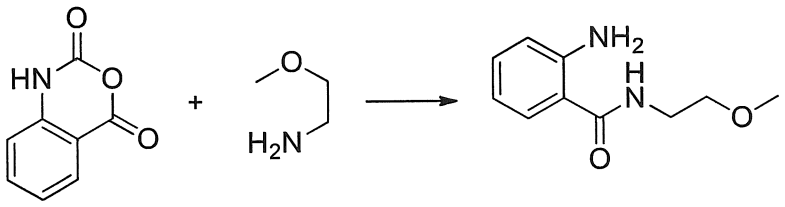
1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,434 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 27 và natri hydrua (60,00%, 0,019 g, 0,478 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, sau đó 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,138 g, 0,478 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl

axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,137 g, 72,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,12 - 6,79 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,75 - 4,71 (m, 1H), 3,17 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 439,4 (M^+ + H).

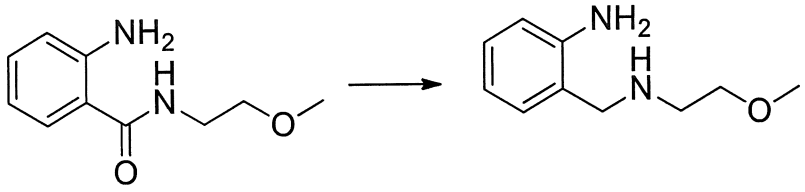
Ví dụ 30: Tổng hợp hợp chất 30: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(2-metoxyetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on

Bước 1. Tổng hợp 2-amin-N-(2-metoxyetyl)benzamit



2H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4(1H)-dion (10,000 g, 61,301 mmol), 2-metoxyetan-1-amin (4,604 g, 61,301 mmol) và trietylamin (8,544 ml, 61,301 mmol) được hòa tan trong etanol (50 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (9,800 g, 82,3%) dưới dạng dầu không màu.

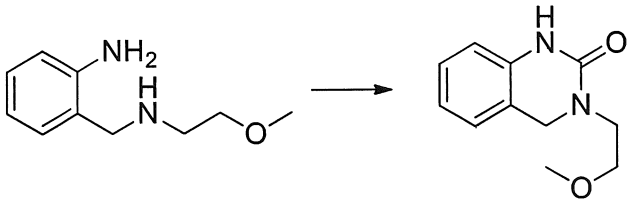
Bước 2. Tổng hợp 2-(((2-metoxyetyl)amin)metyl)anilin



2-amin-N-(2-metoxyetyl)benzamit (3,670 g, 18,895 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (5 ml), sau đó lithi nhôm hydrua (dung dịch 2,00 M trong THF, 25,508 ml, 51,017 mmol) được thêm vào ở 0°C, tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ

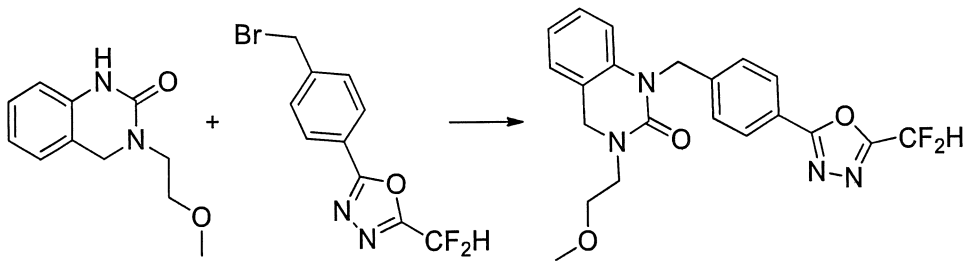
trong 30 giờ, rồi tiếp đó được khuấy ở 60°C trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,300 g, 96,9%, dầu không màu).

Bước 3. Tổng hợp 3-(2-metoxyetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on



2-(((2-metoxyetyl)amin)metyl)anilin (2,700 g, 14,979 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 2,429 g, 14,979 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,000 g, 64,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 30



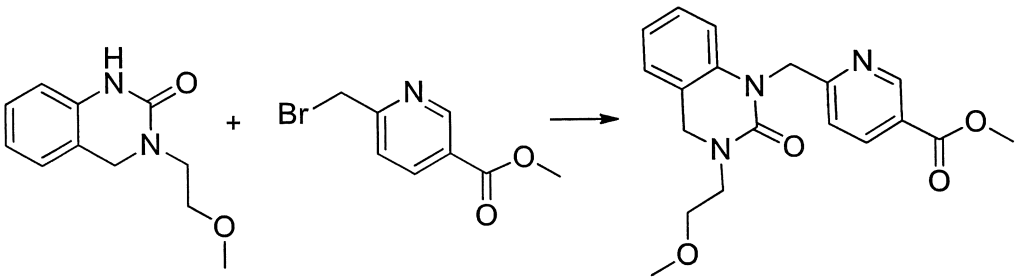
3-(2-metoxyetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on (0,100 g, 0,485 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,029 g, 0,727 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng

nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,140 g, 0,485 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 29,9%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,05 (m, 2H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 7,10 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 6,91 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,25H), 6,62 - 6,59 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,71 - 3,70 (m, 4H), 3,41 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 415,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 31: Tổng hợp hợp chất 31: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-metoxyetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on

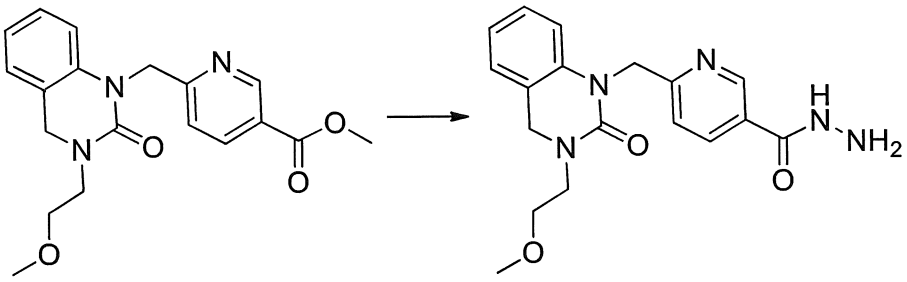
Bước 1. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-metoxyetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on



3-(2-metoxyetyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on (0,100 g, 0,485 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,029 g, 0,727 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,141 g, 0,485 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc

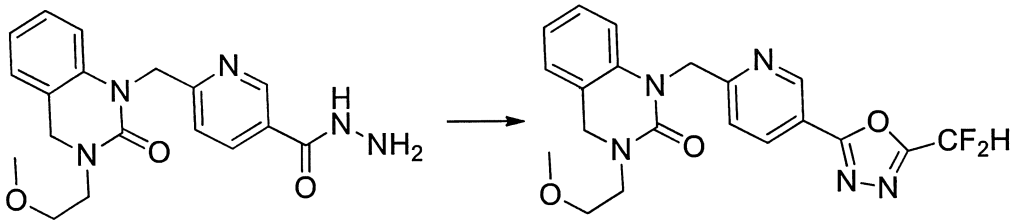
được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 39,7%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 6-((3-(2-metoxyetyl)-2-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)nicotinohydrazua



Metyl 6-((3-(2-metoxyetyl)-2-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)nicotinat (0,300 g, 0,844 mmol) được tạo ra ở bước 1 và hydrazin monohydrat (0,821 ml, 16,883 mmol) được hòa tan trong etanol (20 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,300 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 31



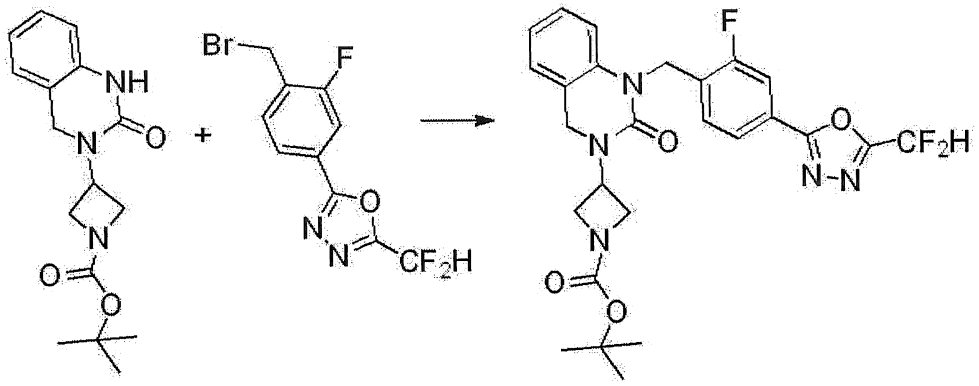
6-((3-(2-metoxyetyl)-2-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)metyl)nicotinohydrazua (0,240 g, 0,675 mmol) được tạo ra ở bước 2, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,252 ml, 2,026 mmol) và imidazol (0,138 g, 2,026 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được

tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 53,5%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,40 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 416,4 (M^+ + 1).

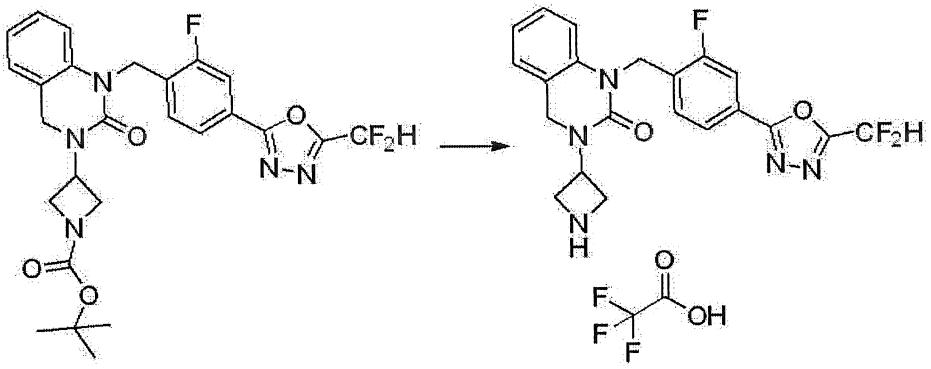
Ví dụ 32: Tổng hợp hợp chất 32: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylazetidin-3-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat



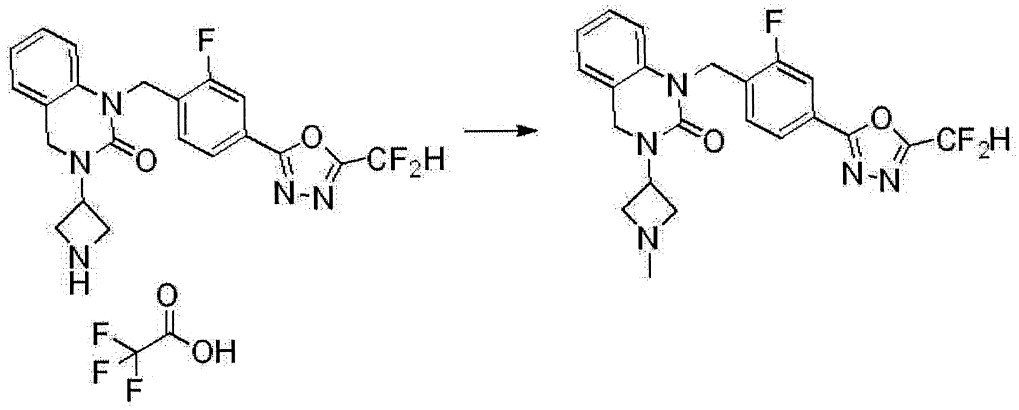
Tert-butyl 3-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat (0,469 g, 1,546 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,093 g, 2,319 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,475 g, 1,546 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,410 g, 50,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 3-(azetidin-3-yl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 3-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat (0,420 g, 0,793 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,607 ml, 7,932 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong ba giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,420 g, 97,4%, dầu màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 32



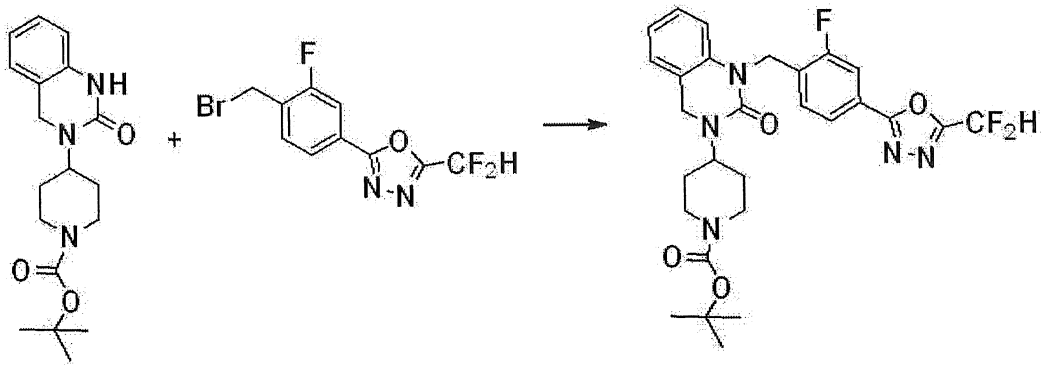
3-(azetidin-3-yl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,368 mmol) được tạo ra ở bước 2, formaldehit (0,022 g, 0,736 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,064 ml, 0,368 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,156 g, 0,736 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng

natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 67,4%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 1H), 2,78 - 2,76 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 476,4 (M^+ + 1).

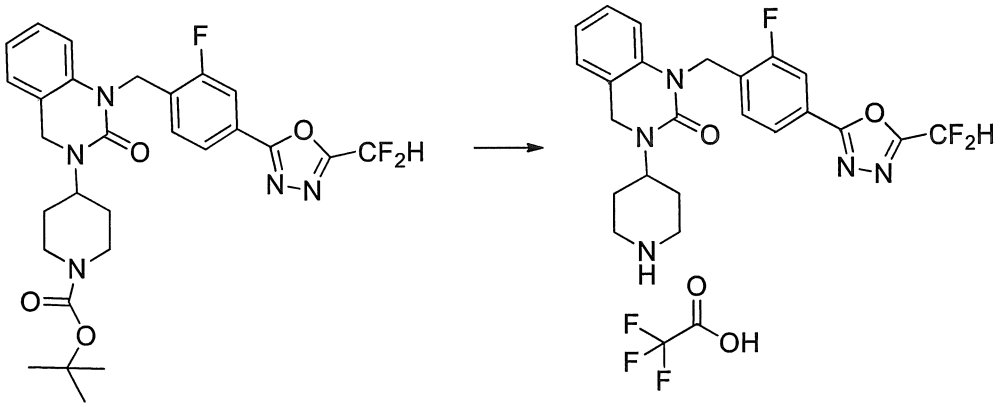
Ví dụ 33: Tổng hợp hợp chất 33: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat



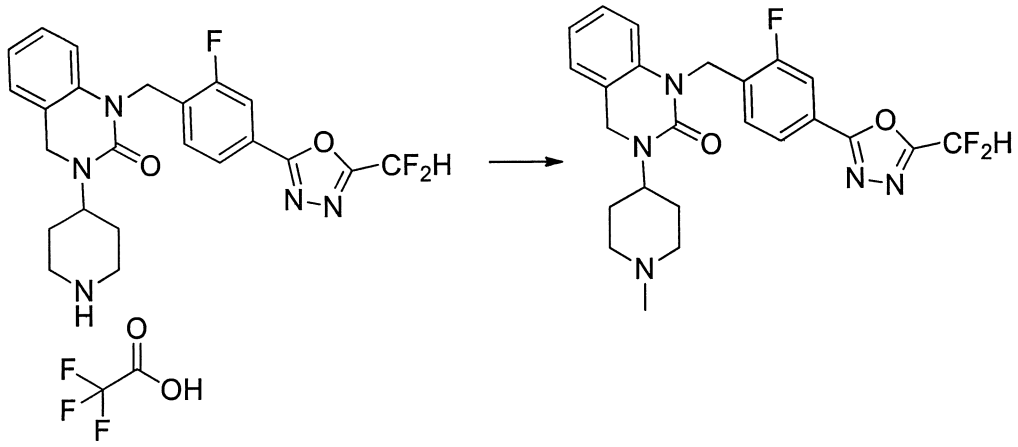
Tert-butyl 4-(2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat (0,685 g, 2,067 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,124 g, 3,100 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,635 g, 2,067 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,530 g, 46,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-1-carboxylat (0,530 g, 0,951 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,728 ml, 9,506 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,530 g, 97,6%, dầu màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 33



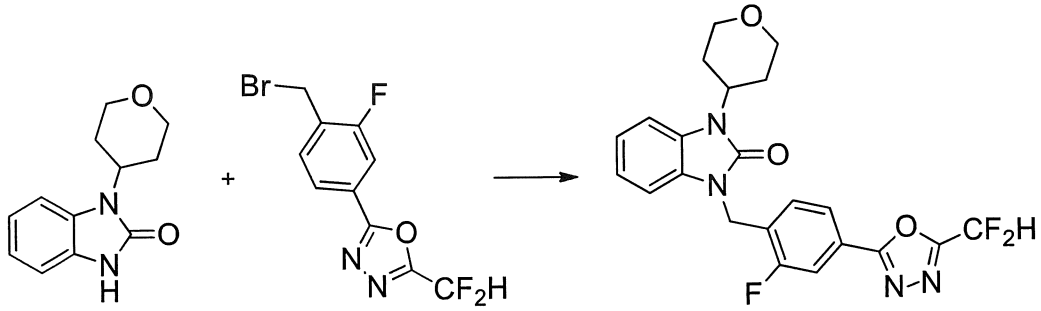
1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,350 mmol) được tạo ra ở bước 2, formaldehit (0,021 g, 0,700 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,061 ml, 0,350 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,148 g, 0,700 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ.

Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 60,6%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,56 - 3,53 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 5H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 1,95 - 1,91 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 472,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 34: Tổng hợp hợp chất 34: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 34

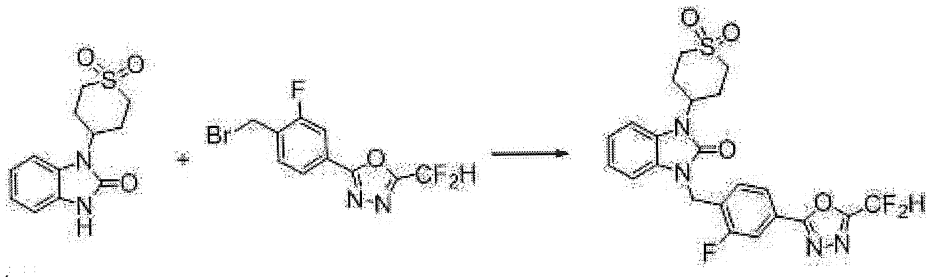


1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,458 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,027 g, 0,687 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,141 g, 0,458 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 34,4%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,22 (s, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 445,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 35: Tổng hợp hợp chất 35: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 35

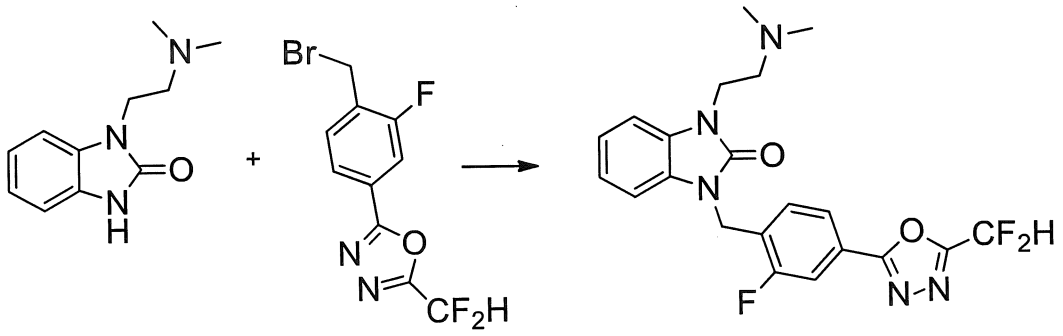


1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,563 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,034 g, 0,845 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,173 g, 0,563 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 28,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,21 (s, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 3,30 - 2,97 (m, 6H), 2,29 - 2,24 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 493,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất 36: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(2-(dimetylamin)etyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 36

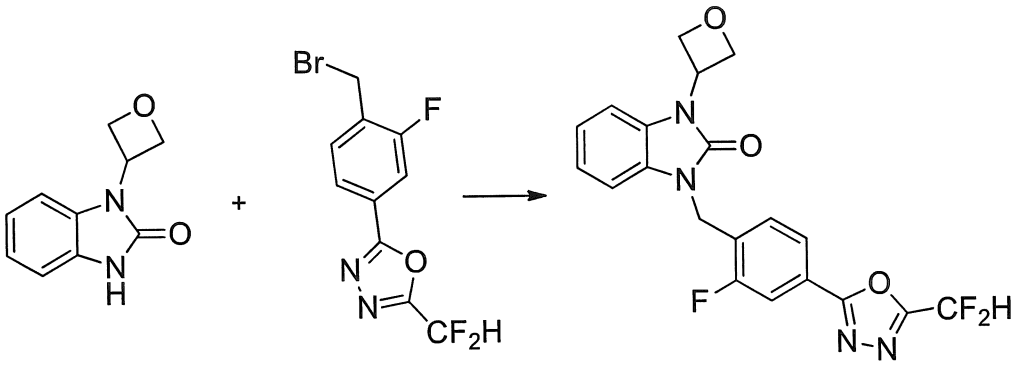


1-(2-(dimetylamin)etyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,731 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,044 g, 1,096 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,224 g, 0,731 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 34,9%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 ~ 7,82 (m, 2H), 7,50 ~ 7,45 (m, 1H), 7,13 ~ 7,06 (m, 3H), 7,05 (s, 0,25H), 6,96 ~ 6,94 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,21 (s, 2H), 4,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H).

Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất 37: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 37

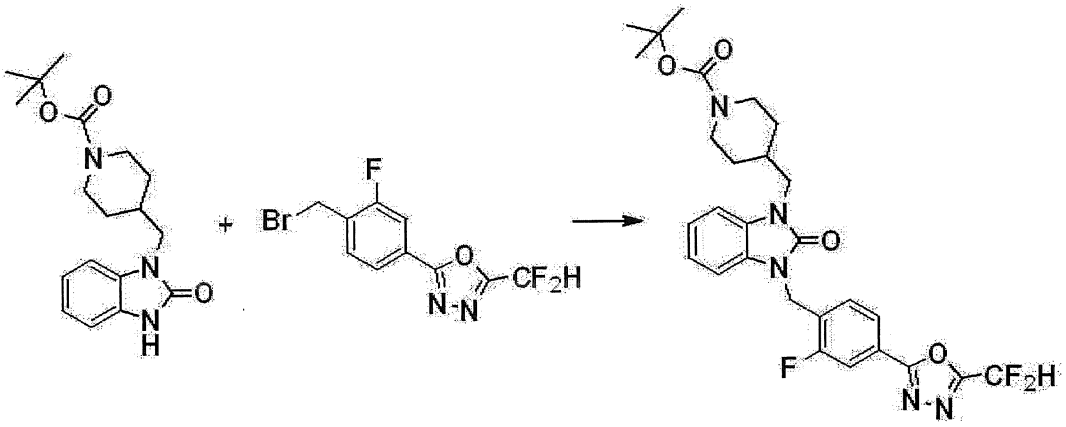


1-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 1,052 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,063 g, 1,577 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,646 g, 2,103 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,160 g, 36,5%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,04 (s, 0,25H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 5,72 - 5,66 (m, 1H), 5,21 - 5,11 (m, 6H).

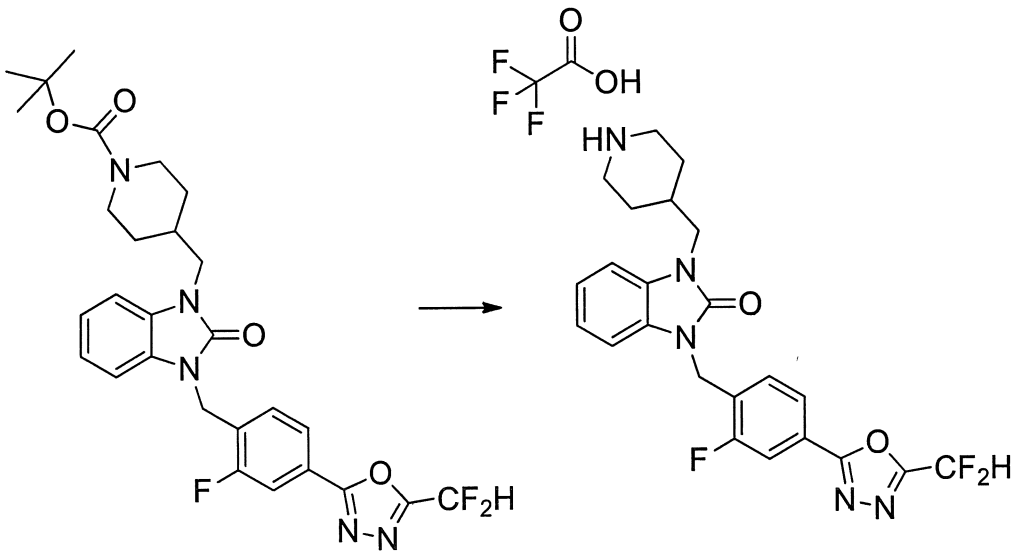
Ví dụ 38: Tổng hợp hợp chất 38: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



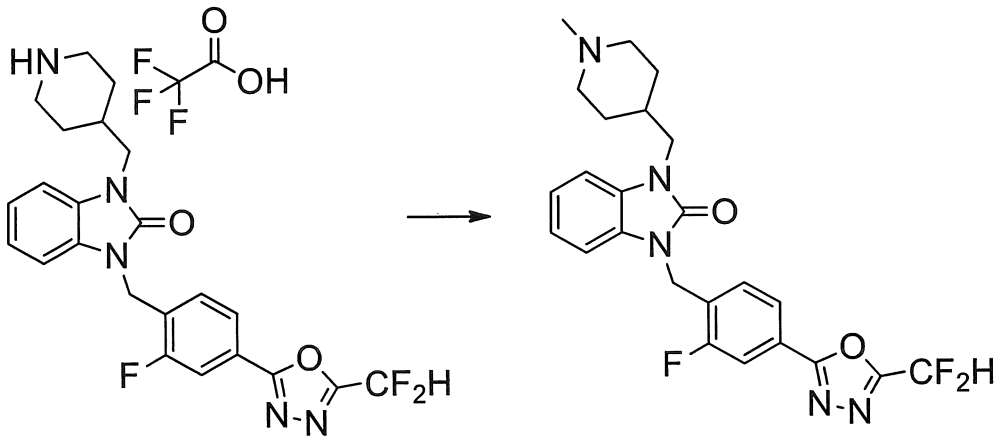
Tert-butyl 4-((2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,437 g, 1,319 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,079 g, 1,978 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,810 g, 2,637 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,550 g, 74,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-((3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,550 g, 0,986 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (1,511 ml, 19,728 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,570 g, 101,1%, dầu màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 38

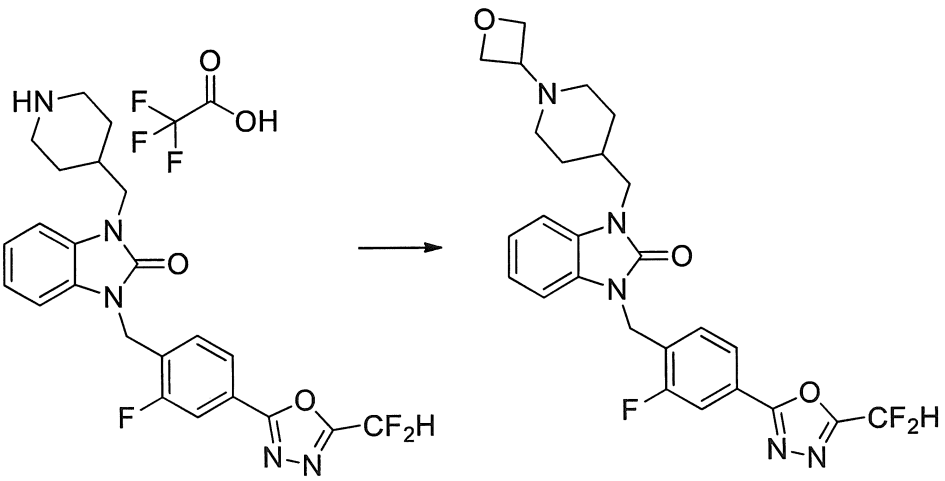


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,350 mmol) được tạo ra ở bước 2 và N,N-diisopropyletylamin (0,061 ml, 0,350 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi formaldehit (0,021 g, 0,700 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (1,558 g, 7,349 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 90,9%) dưới dạng dầu không màu.

LRMS (ES) m/z 558,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 39: Tổng hợp hợp chất 39: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 39

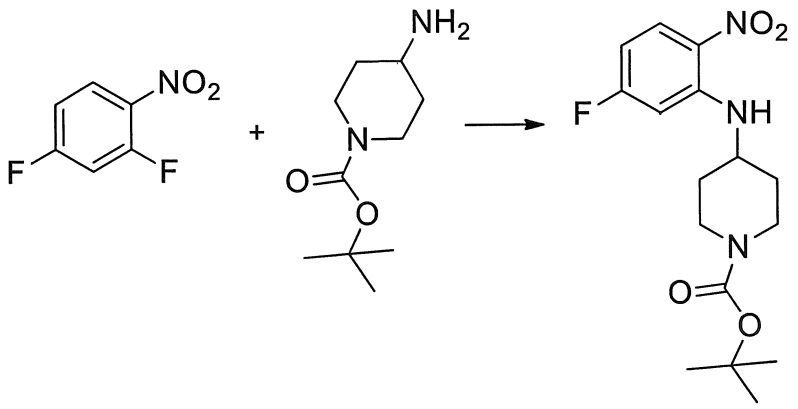


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (0,200 g, 0,350 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,061 ml, 0,350 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi oxetan-3-on (0,050 g, 0,700 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (1,558 g, 7,349 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 55,6%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 ~ 7,81 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,13 ~ 7,01 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,96 ~ 6,94 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,65 ~ 4,58 (m, 4H), 3,83 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 ~ 3,43 (m, 1H), 2,77 ~ 2,74 (m, 2H), 2,00 ~ 1,90 (m, 1H), 1,84 ~ 1,72 (m, 4H), 1,51 ~ 1,47 (m, 2H).

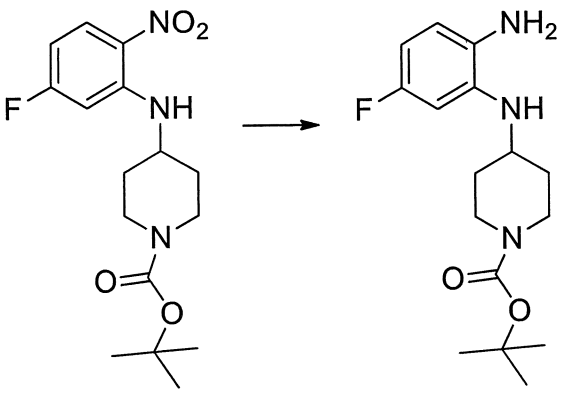
Ví dụ 40: Tổng hợp hợp chất 40: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-etylpiperidin-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((5-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



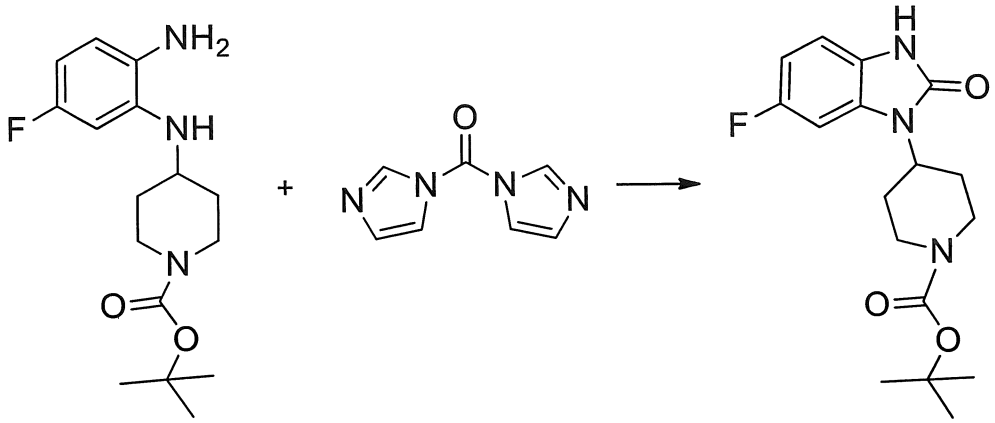
2,4-diflo-1-nitrobenzen (2,000 g, 12,572 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (2,518 g, 12,572 mmol), kali cacbonat (2,085 g, 15,086 mmol) và kali iotua (0,021 g, 0,126 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,550 g, 83,2%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-5-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



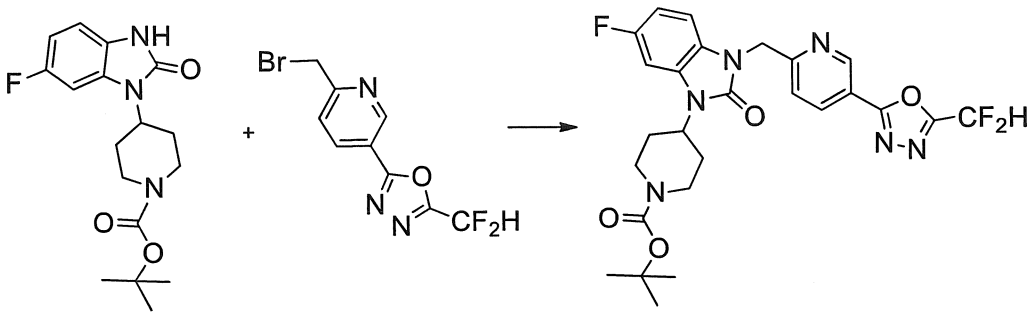
Tert-butyl 4-((5-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (3,550 g, 10,461 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Pd/C (45,00%, 0,247 g, 1,046 mmol) được hòa tan trong metanol (45 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,460 g, 76,0%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



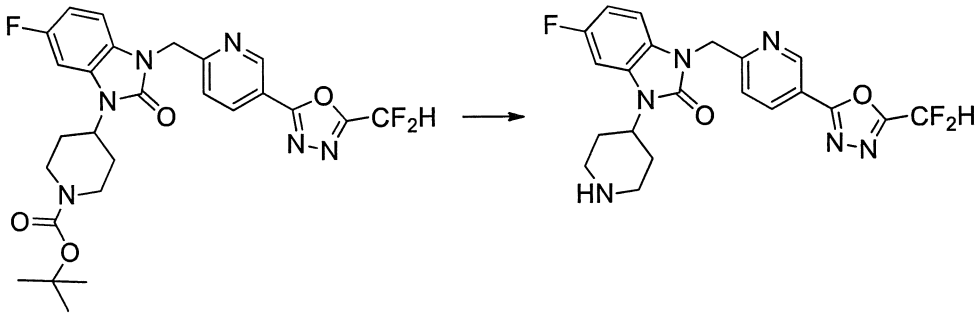
Tert-butyl 4-((2-amin-5-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (6,520 g, 21,074 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (210 ml) ở 0°C, sau đó di(1H-imidazol-1-yl)metanon (4,101 g, 25,288 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu tím.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,200 g, 3,578 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,215 g, 5,367 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,557 g, 5,367 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,400 g, 71,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

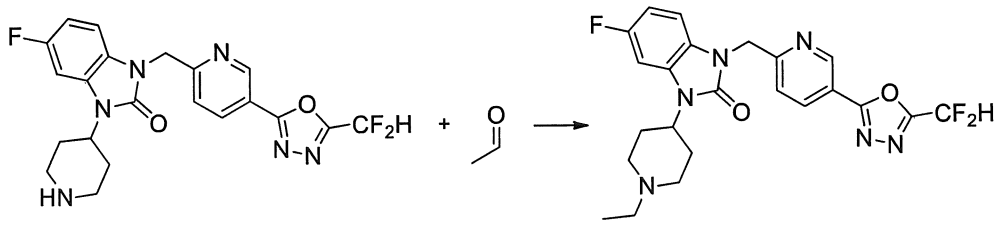
Bước 5. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,400 g, 2,571 mmol) được tạo ra ở bước 4 được hòa tan trong diclometan (5 ml), sau đó axit trifloaxetic (3,937 ml, 51,420 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở 0°C được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản

ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,100 g, 96,3%, chất rắn màu nâu).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 40

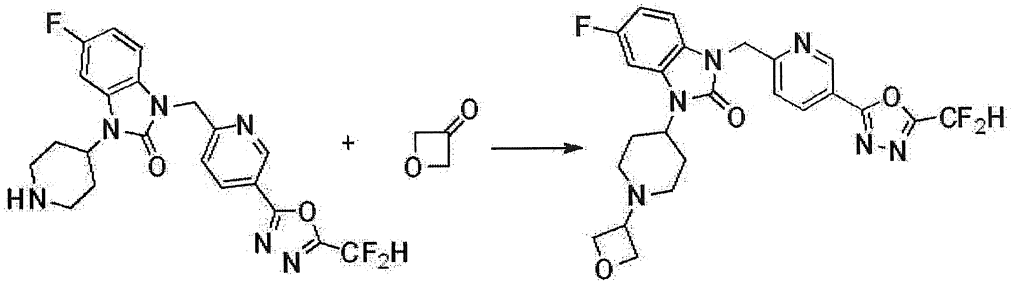


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5, axetaldehyt (0,020 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 66,4%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,71 (td, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 3,21 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,60 - 2,46 (m, 4H), 2,21 (td, J = 12,1, 2,0 Hz, 2H), 1,86 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 41: Tổng hợp hợp chất 41: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 41

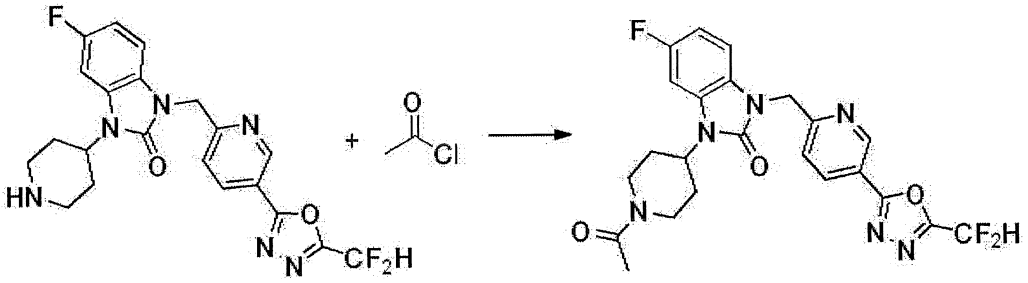


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 40, oxetan-3-on (0,032 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,084 g, 74,1%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,66 (dt, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 4H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 2,94 - 2,92 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,07 - 2,04 (m, 2H), 1,86 (dd, *J* = 12,1, 2,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 42: Tổng hợp hợp chất 42: 3-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 42

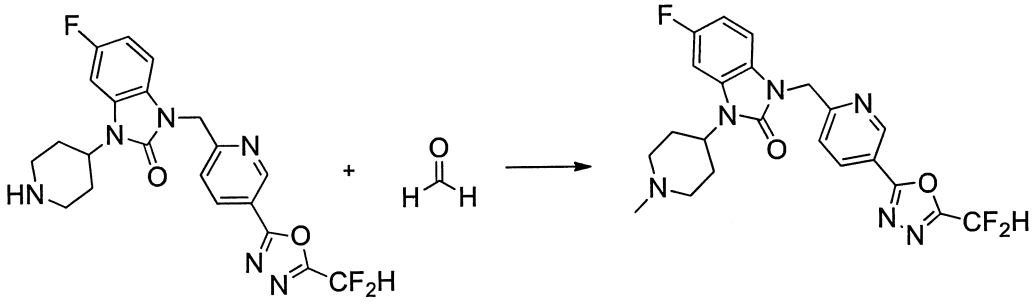


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 40, axetyl clorua (0,032 ml, 0,450 mmol), và trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 27,4%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,73 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,88 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93 (t, J = 13,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 43: Tổng hợp hợp chất 43: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 43



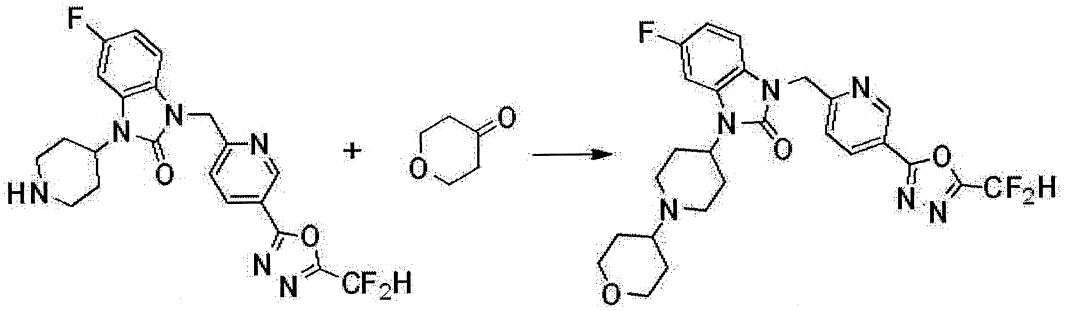
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 40, axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol), natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) và formaldehit (0,014 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng

diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 49,8%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 3,13 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (td, J = 12,1, 1,9 Hz, 2H), 1,84 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 44: Tổng hợp hợp chất 44: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 44

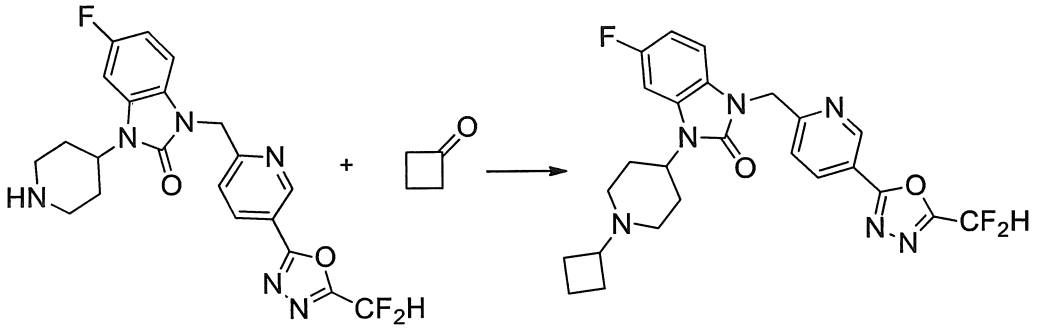


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 40, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,045 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,076 g, 63,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,73 (td, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 45: Tổng hợp hợp chất 45: 3-(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 45



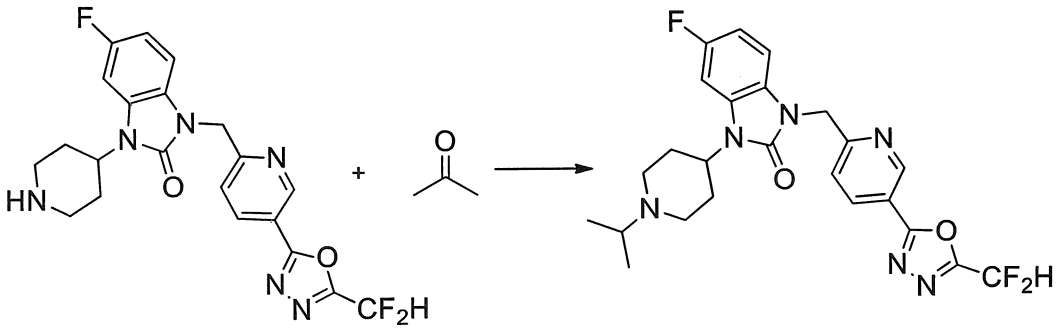
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra trong bước tổng hợp 5 của hợp chất 40, xyclobutanon (0,032 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,097 g, 86,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H),

3,17 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 6H), 1,86 (dd, J = 12,2, 2,3 Hz, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 499,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 46: Tổng hợp hợp chất 46: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 46

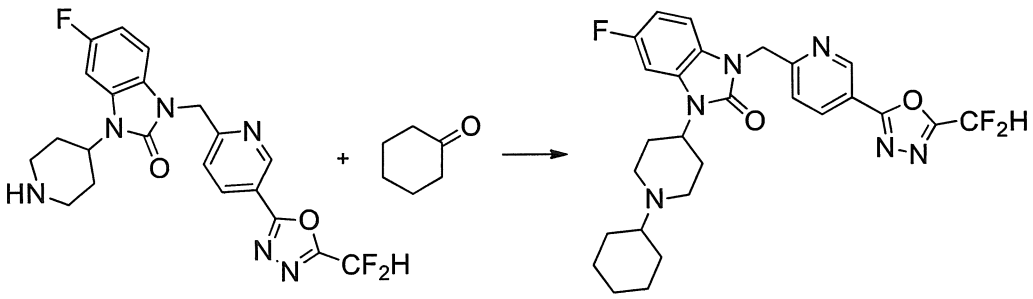


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 40, propan-2-on (0,026 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,076 g, 69,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,26 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 4H), 1,90 (dd, J = 12,2, 2,8 Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 487,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất 47: 3-(1-xyclohexylpiperidin-4-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 47

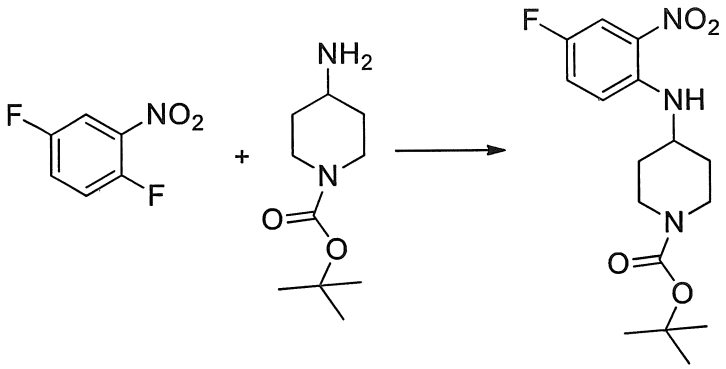


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 40, xyclohexanon (0,044 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,094 g, 79,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 3,40 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 5H), 2,06 - 2,04 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 4H), 1,70 - 1,67 (m, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 4H), 1,18 - 1,08 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 527,5 (M^+ + 1).

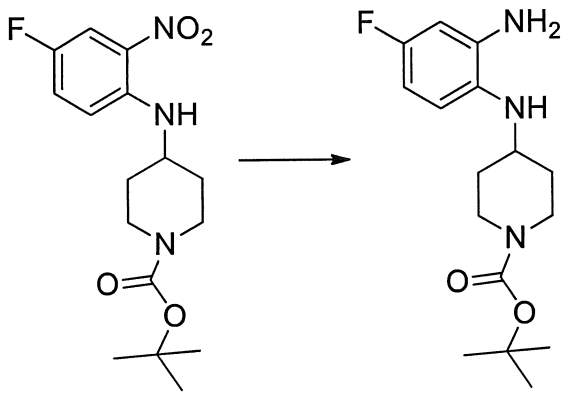
Ví dụ 48: Tổng hợp hợp chất 48: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



1,4-diflo-2-nitrobenzen (2,000 g, 12,572 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (2,518 g, 12,572 mmol), kali cacbonat (2,085 g, 15,086 mmol) và kali iotua (0,021 g, 0,126 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,230 g, 99,1%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

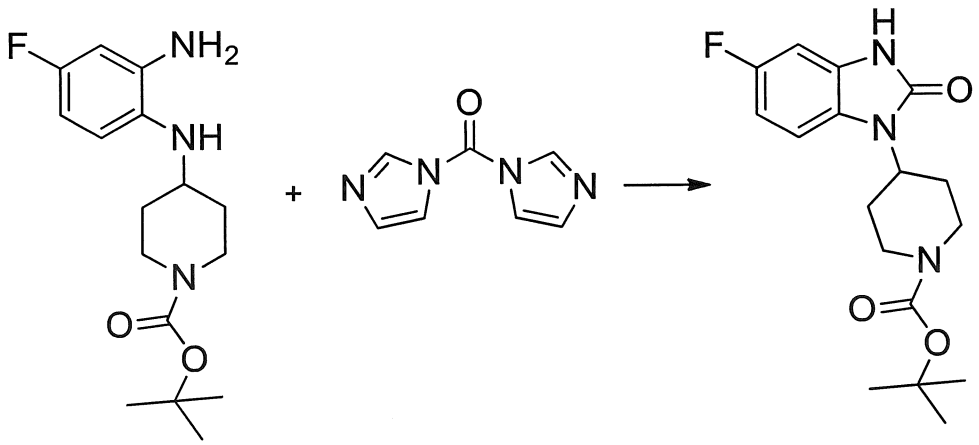
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (4,230 g, 12,464 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Pd/C (10%, 0,295 g, 1,246 mmol) được trộn trong metanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch huyền phù thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới

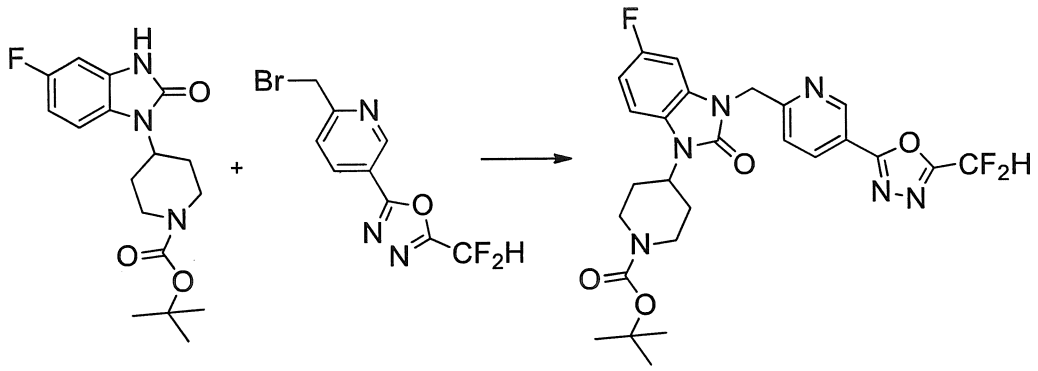
áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,260 g, 84,5%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



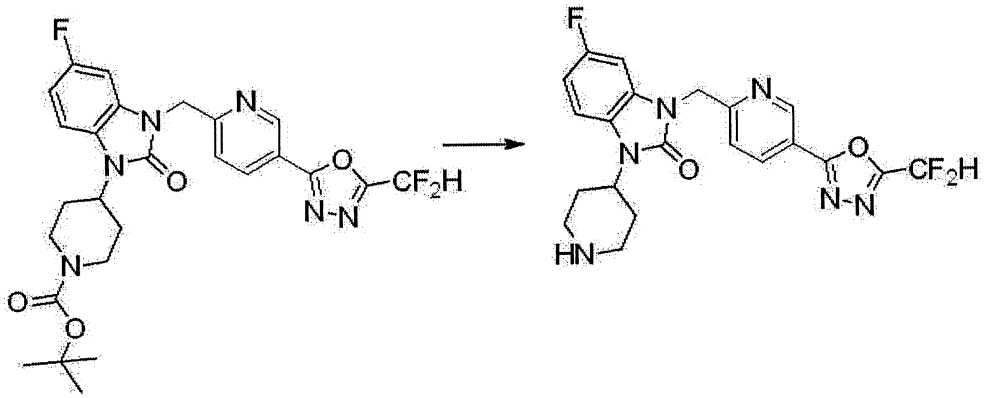
Tert-butyl 4-((2-amin-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (7,300 g, 23,595 mmol) được tạo ra ở bước 2 và di(1H-imidazol-1-yl)metanon (4,017 g, 24,775 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở 0°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (6,950 g, 87,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (4,000 g, 13,790 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (140 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,717 g, 17,927 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tert-butyl 4-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (6,012 g, 17,927 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,680 g, 62,3%) dưới dạng chất rắn màu cam.

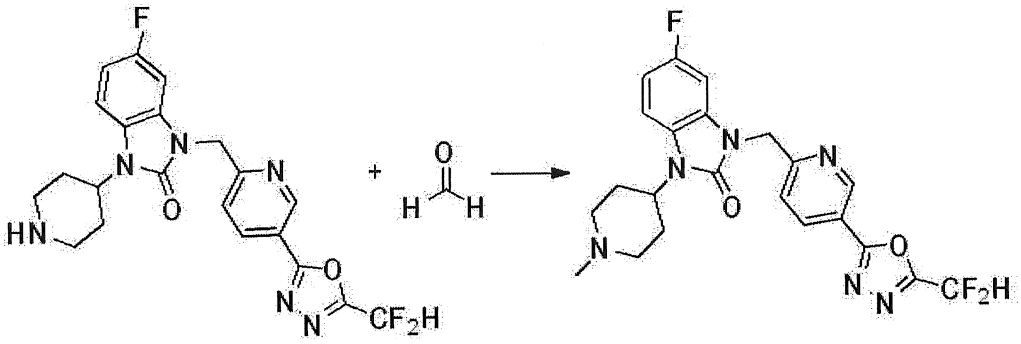
Bước 5. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (4,680 g, 8,594 mmol) được tạo ra ở bước 4 được hòa tan trong diclometan (80 ml) ở 0°C, sau đó

axit trifloaxetic (13,162 ml, 171,888 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4,5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,710 g, 97,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 48

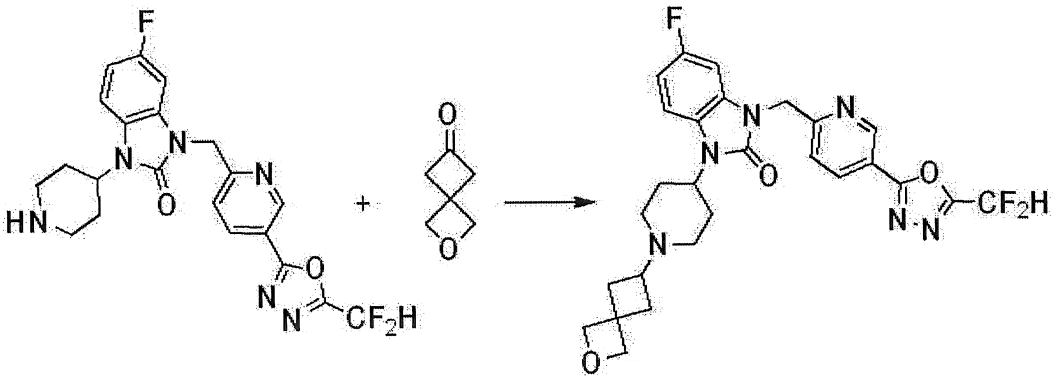


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5, formaldehit (0,014 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 63,0%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,05 - 6,74 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 3,04 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,50 - 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 10,6 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 49: Tổng hợp hợp chất 49: 1-(1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)piperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 49

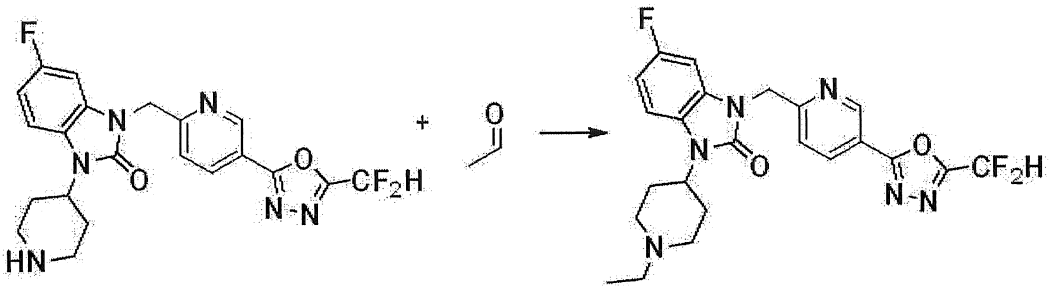


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-on (0,050 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 57,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 - 6,74 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,15 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,25 (m, 4H), 2,20 - 1,85 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 541,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 50: Tổng hợp hợp chất 50: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-etylpiperidin-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 50

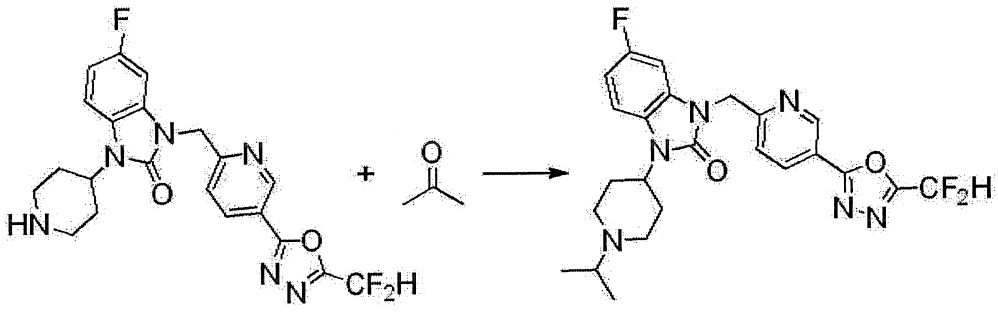


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, axetaldehyt (0,020 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,063 g, 59,4%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,93 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 3,12 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 4H), 2,12 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 51: Tổng hợp hợp chất 51: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 51

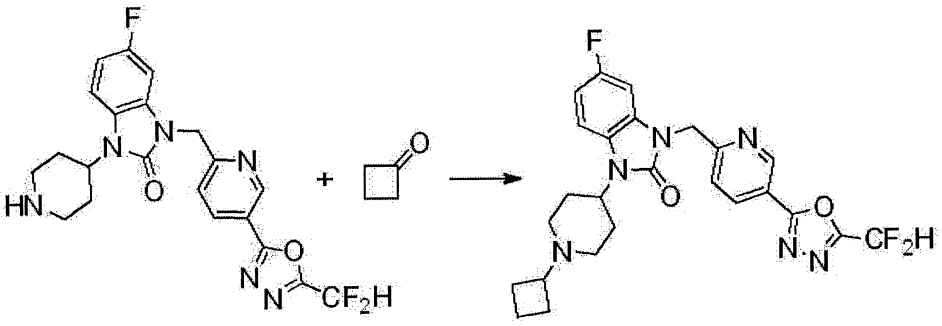


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, propan-2-on (0,026 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,068 g, 62,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 3,04 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,49 - 2,34 (m, 4H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 487,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 52: Tổng hợp hợp chất 52: 1-(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 52



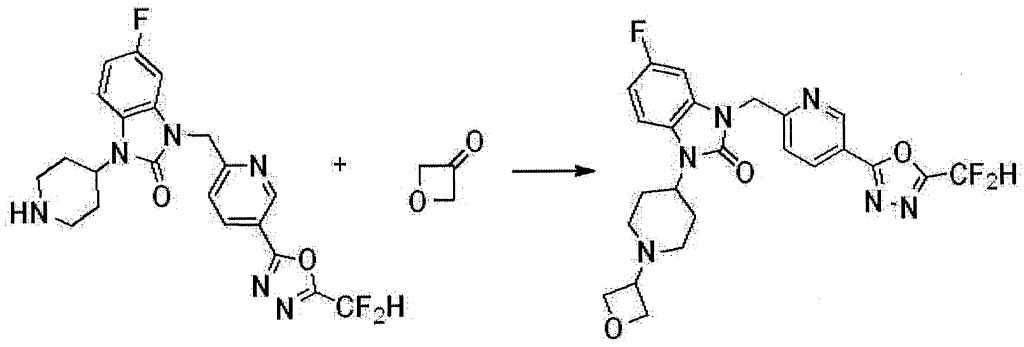
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 45, xyclobutanon (0,032 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ.

Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,096 g, 85,3%) dưới dạng chất lỏng trong suốt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 6H), 1,76 - 1,64 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 499,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 53: Tổng hợp hợp chất 53: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 53



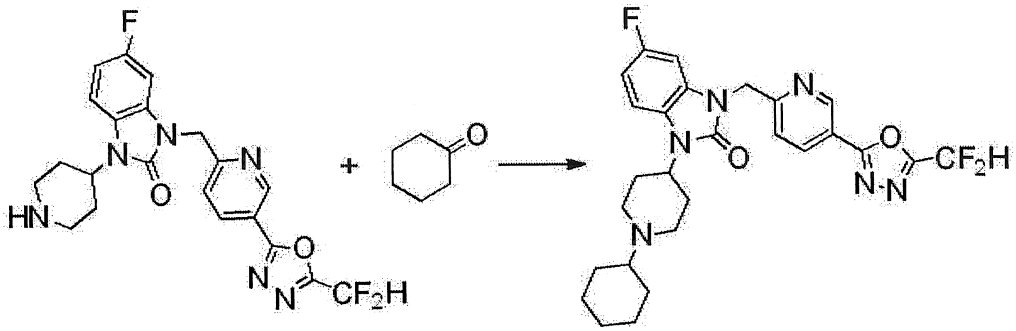
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, oxetan-3-on (0,032 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua(0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 97,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,68 - 4,60 (m, 4H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 54: Tổng hợp hợp chất 54: 1-(1-xyclohexylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 54



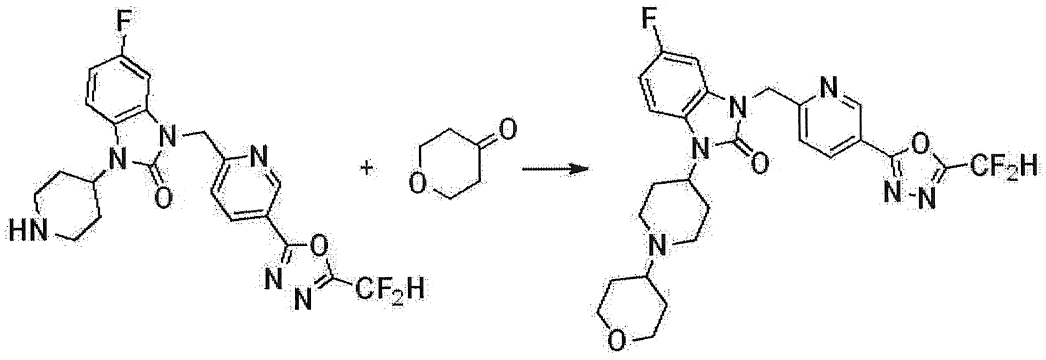
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, xyclohexanon (0,044 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,077 g, 64,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,72

(m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 3,06 - 3,05 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 5H), 1,88 - 1,79 (m, 6H), 1,63 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 4H), 1,14 - 1,07 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 527,6 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 55: Tổng hợp hợp chất 55: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 55

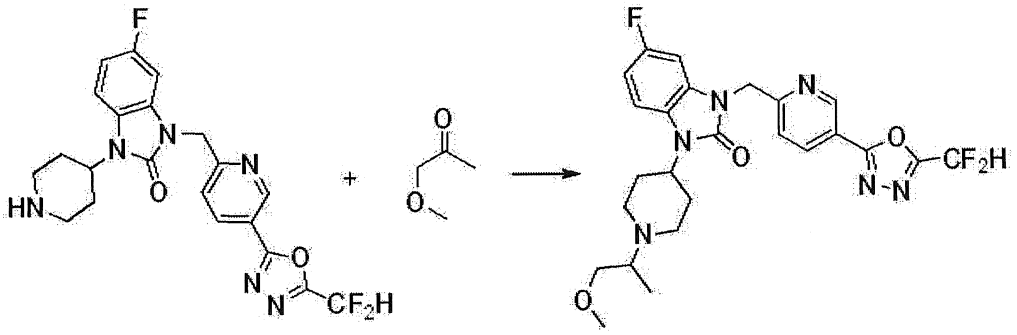


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,045 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 58,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 6,92 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 11,2, 3,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,65 - 2,50 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 4H), 1,89 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,68 - 1,67 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 529,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 56: Tổng hợp hợp chất 56: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(1-metoxypropan-2-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 56

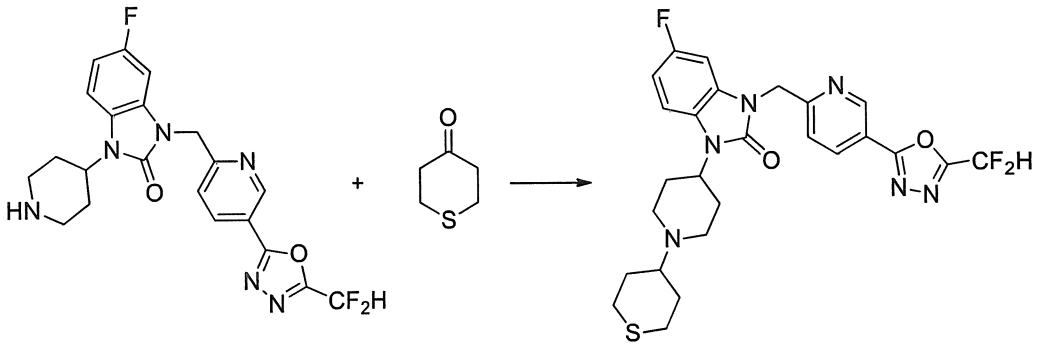


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, 1-metoxypropan-2-on (0,040 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,039 g, 33,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 4H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 4H), 1,84 - 1,82 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 517,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 57: Tổng hợp hợp chất 57: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 57

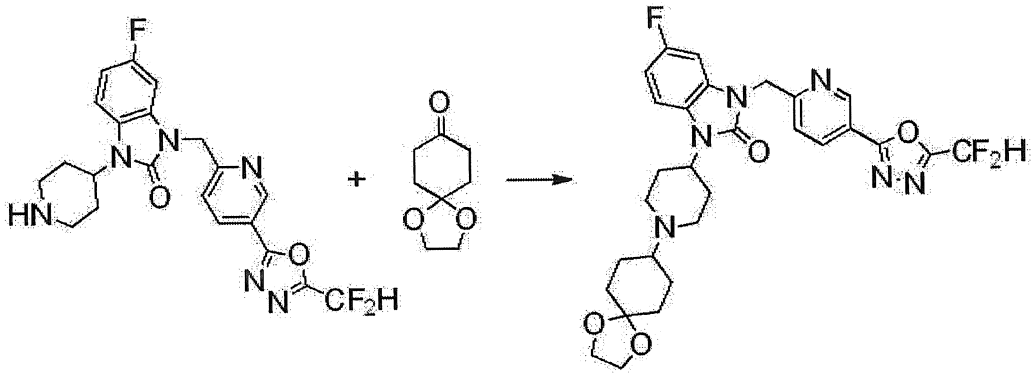


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, tetrahydro-4H-thiopyran-4-on (0,052 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,014 ml, 0,248 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 20,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,15 (m, 1H), 7,05 - 6,73 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,50 - 4,30 (m, 1H), 3,20 - 2,85 (m, 2H), 2,73 - 2,70 (m, 4H), 2,70 - 2,35 (m, 4H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,19 - 1,85 (m, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 545,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 58: Tổng hợp hợp chất 58: 1-(1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)piperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 58

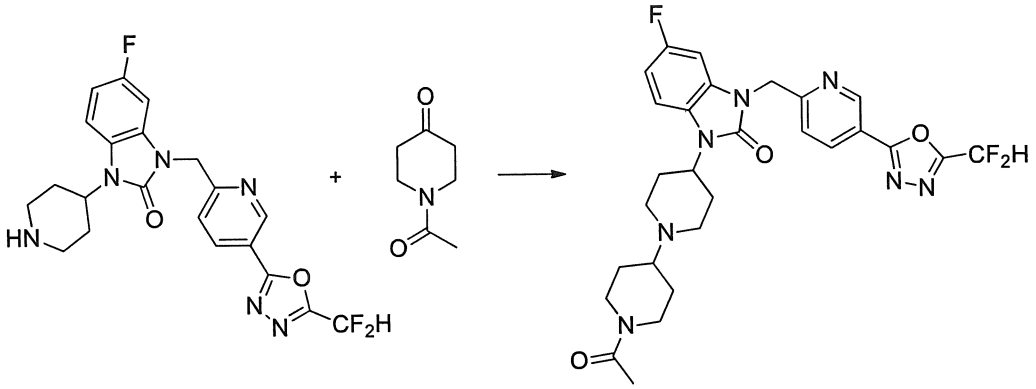


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-on (0,070 g, 0,450 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 38,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,05 - 6,72 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,06 - 3,04 (m, 2H), 2,51 - 2,42 (m, 4H), 1,85 - 1,81 (m, 6H), 1,67 - 1,52 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 585,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 59: Tổng hợp hợp chất 59: 1-(1'-axetyl-[1,4'-bipiperidin]-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 59

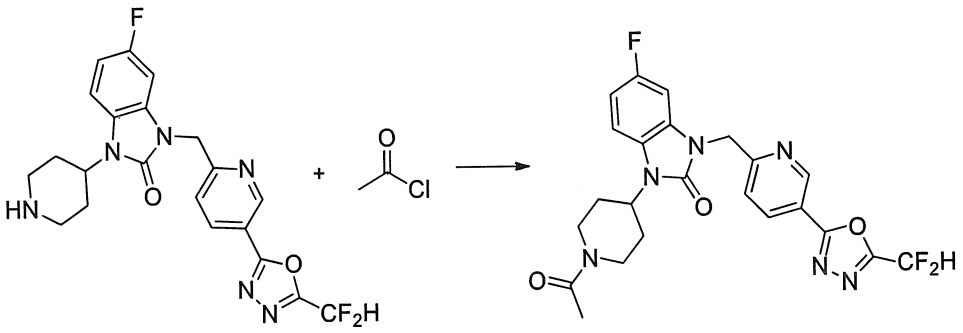


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, 1-axetylpiperidin-4-on (0,064 g, 0,450 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,063 g, 48,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,67 - 4,63 (m, 1H), 4,36 - 4,35 (m, 1H), 3,88 - 3,85 (m, 1H), 3,07 - 3,06 (m, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,56 - 2,39 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 570,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 60: Tổng hợp hợp chất 60: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 60

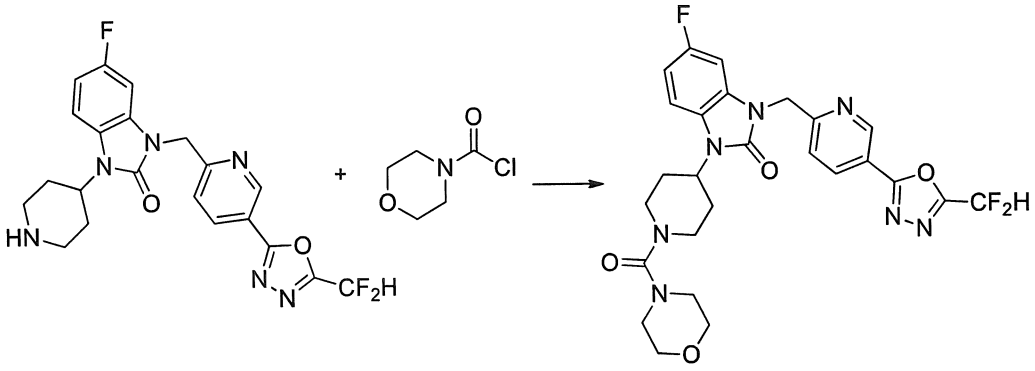


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) và axetyl clorua (0,032 ml, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,085 g, 77,7%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, J = 10,9, 9,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,05 - 6,73 (m, 4H), 5,22 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,84 (dt, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,01 - 3,98 (m, 1H), 3,23 (td, J = 13,3, 2,2 Hz, 1H), 2,67 (td, J = 13,1, 2,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,96 - 1,87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 61: Tổng hợp hợp chất 61: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(morpholin-4-carbonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 61

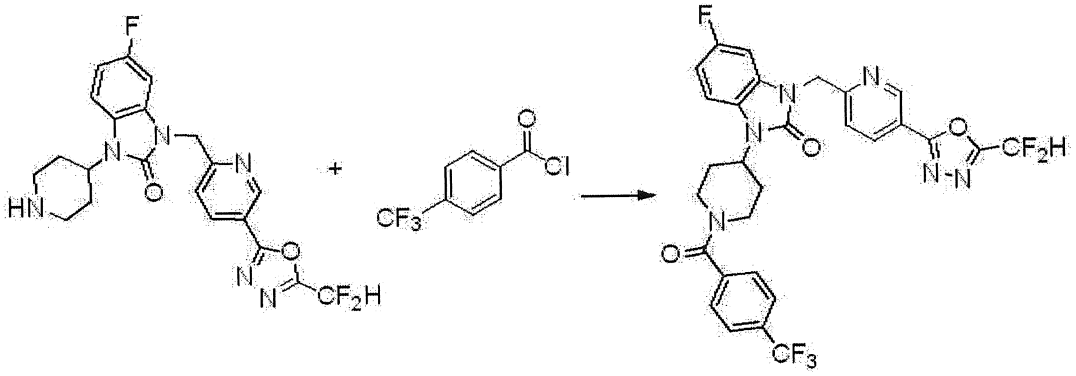


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48 được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Morpholin-4-carbonyl clorua (0,067 g, 0,450 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,057 g, 45,1%) dưới dạng chất lỏng trong suốt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,75 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,31 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 1,87 (dd, J = 12,2, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 558,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 62: Tổng hợp hợp chất 62: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(4-(triflometyl)benzoyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 62

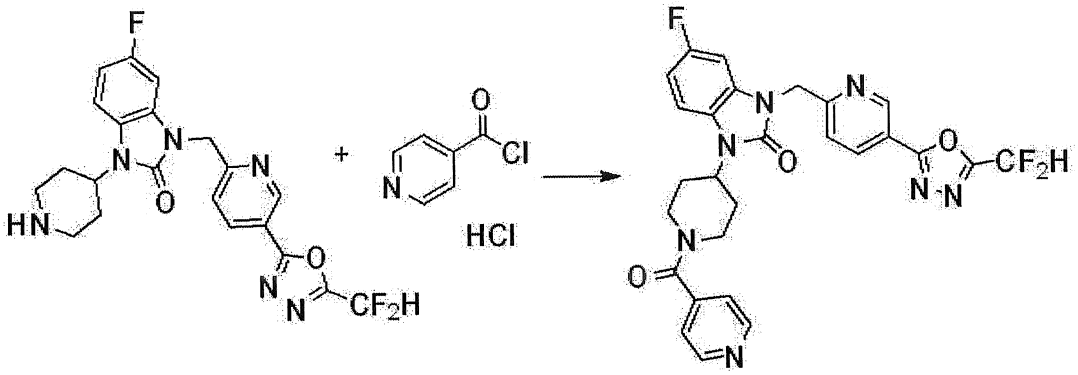


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48 được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 4-(triflometyl)benzoyl clorua (0,094 g, 0,450 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,106 g, 76,2%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,68, 7,57 (ABq, J = 42,1, 8,3 Hz, 4H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,76 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,10 - 4,80 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,00 - 3,68 (m, 1H), 3,35 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,75 (m, 1H), 2,60 - 2,25 (m, 2H), 2,15 - 1,65 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 617,6 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 63: Tổng hợp hợp chất 63: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-isonicotinoylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 63

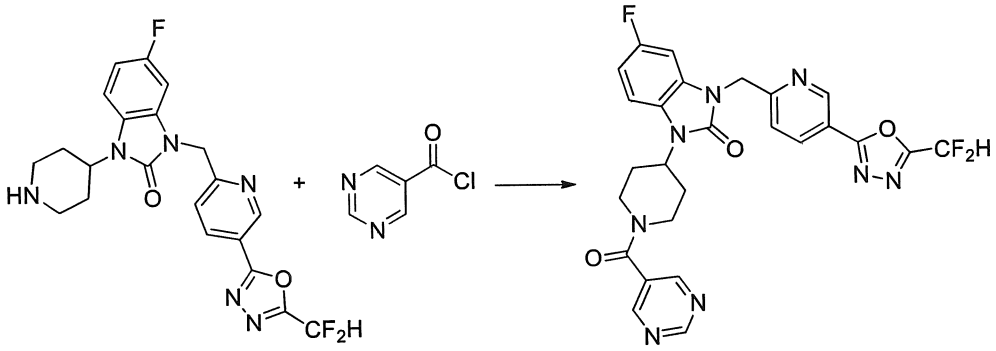


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48, trietylamin (0,094 ml, 0,675 mmol) và isonicotinoyl clorua hydroclorua (0,080 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,074 g, 59,8%) dưới dạng chất lỏng trong suốt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 7,05 - 6,76 (m, 4H), 5,20 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,80 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,49 - 2,34 (m, 2H), 2,01 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 10,9 Hz, 1H); **LRMS** (ES) m/z 551,6 (M^+ + 2).

Ví dụ 64: Tổng hợp hợp chất 64: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(pyrimidin-5-carbonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 64

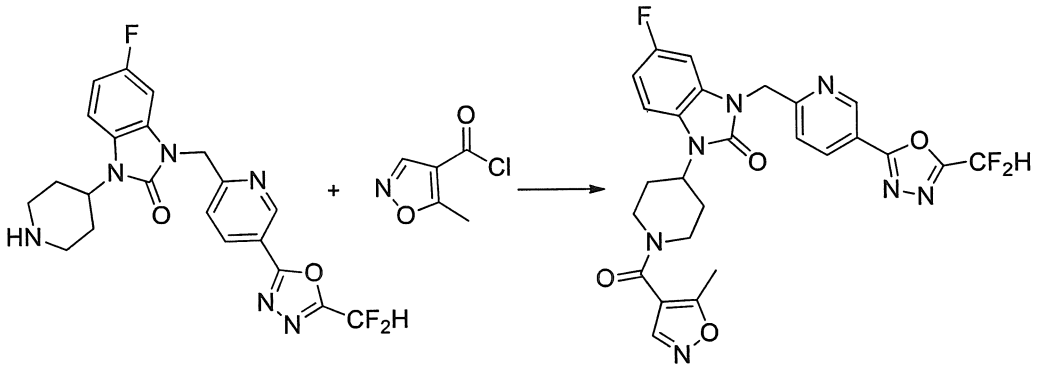


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48 được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Pyrimidin-5-carbonyl clorua (0,064 g, 0,450 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 52,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 9,24 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,75 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 5,08 - 4,75 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,00 - 3,75 (m, 1H), 3,50 - 3,15 (m, 1H), 3,10 - 2,85 (m, 1H), 2,60 - 2,33 (m, 2H), 2,20 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 551,6 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 65: Tổng hợp hợp chất 65: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(5-metylisooxazol-4-carbonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 65

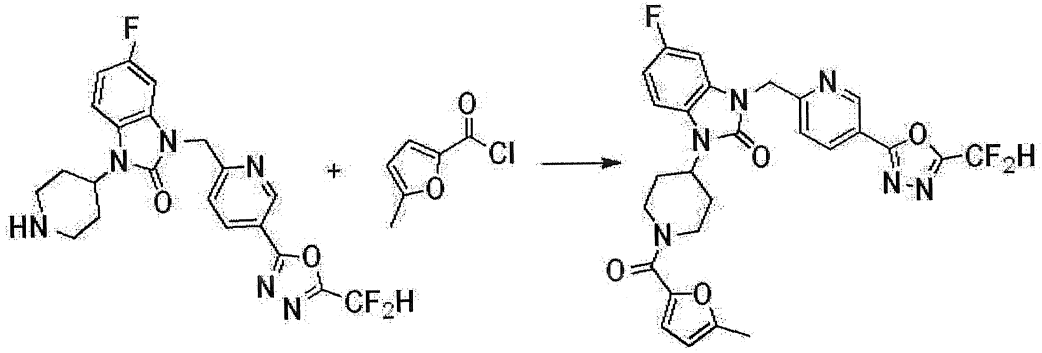


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48 được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 5-metylisooxazol-4-carbonyl clorua (0,065 g, 0,450 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 28,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,76 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,82 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 3,06 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 5H), 2,01 (dd, J = 12,8, 2,5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 66: Tổng hợp hợp chất 66: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(5-metylfuran-2-carbonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 66

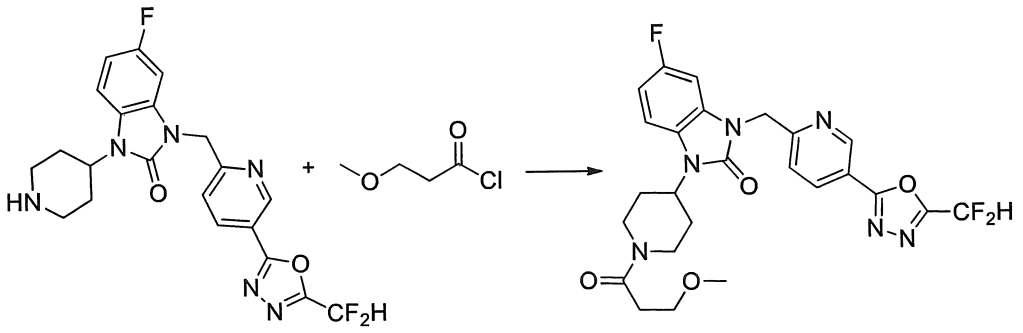


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48 được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 5-metylfuran-2-carbonyl clorua (0,065 g, 0,450 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,089 g, 71,8%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,05 - 6,72 (m, 5H), 6,08 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,79 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 3,20 - 2,95 (m, 2H), 2,43 - 2,34 (m, 5H), 1,95 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 67: Tổng hợp hợp chất 67: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(3-metoxypropanoyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 67

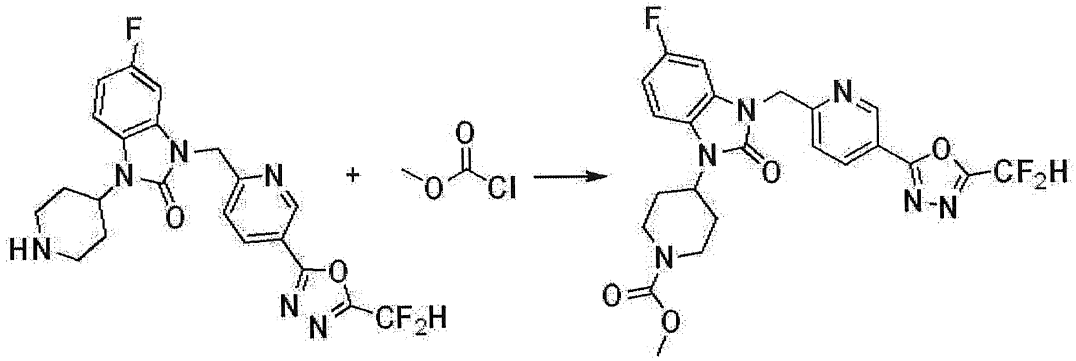


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48 được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 3-metoxypropanoyl clorua (0,055 g, 0,450 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 54,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,69 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,84 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,08 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,74 - 2,54 (m, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 2H), 1,88 (t, J = 11,5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 531,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 68: Tổng hợp hợp chất 68: Metyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 68

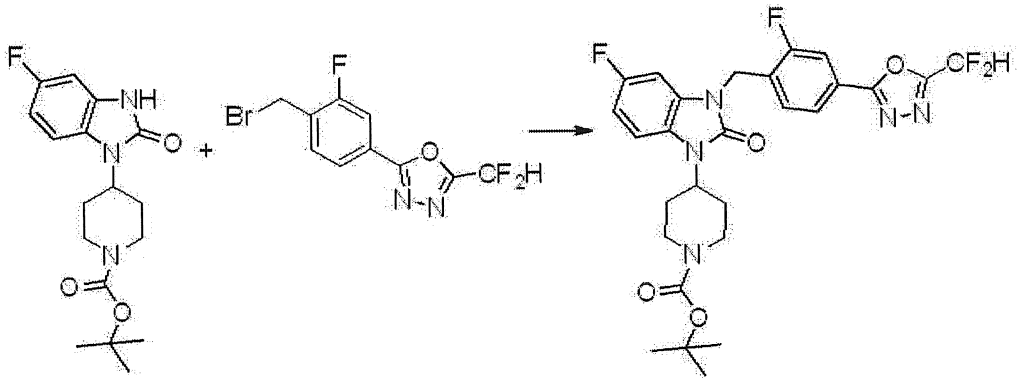


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 48 được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Metyl carboncloridat (0,043 g, 0,450 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 30,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,74 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,54 - 4,20 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,05 - 2,80 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 1,87 (d, J = 11,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 503,6 (M^+ + 1).

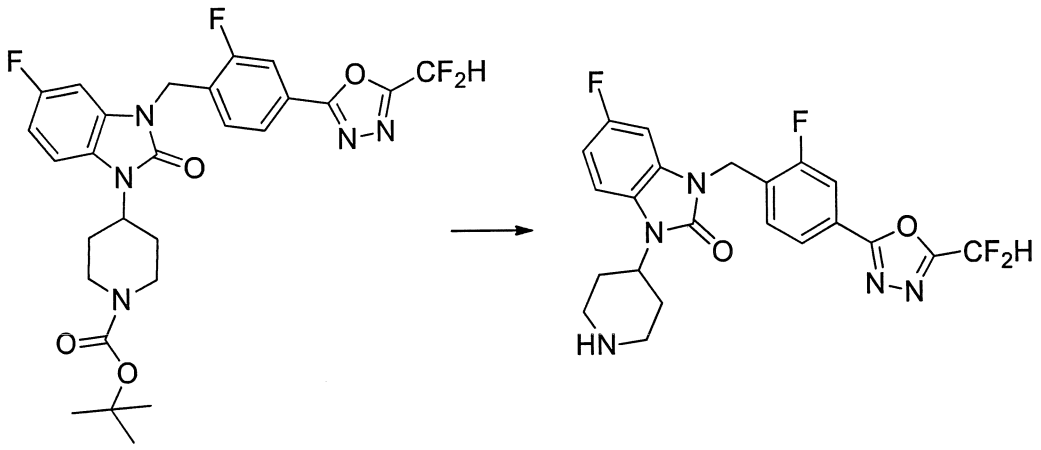
Ví dụ 69: Tổng hợp hợp chất 69: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,300 g, 3,876 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 48 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (40 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,202 g, 5,039 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,547 g, 5,039 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,420 g, 65,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

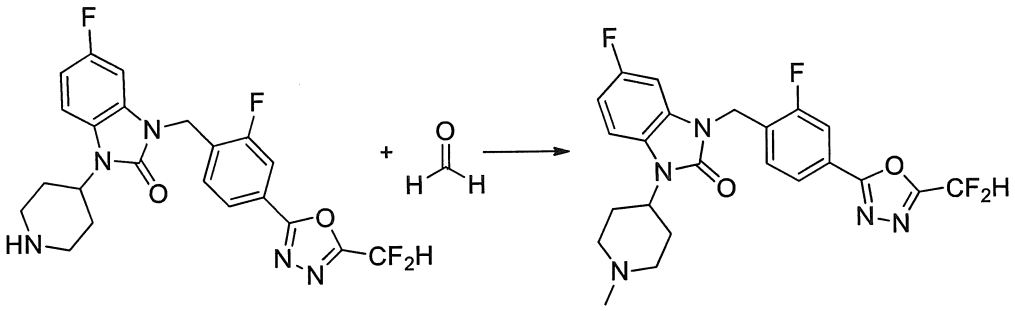
Bước 2. Tổng hợp 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,420 g, 2,529 mmol)

được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (15 ml) ở 0°C, sau đó axit trifloaxetic (1,936 ml, 25,288 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; diclometan/metanol = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,940 g, 80,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 69



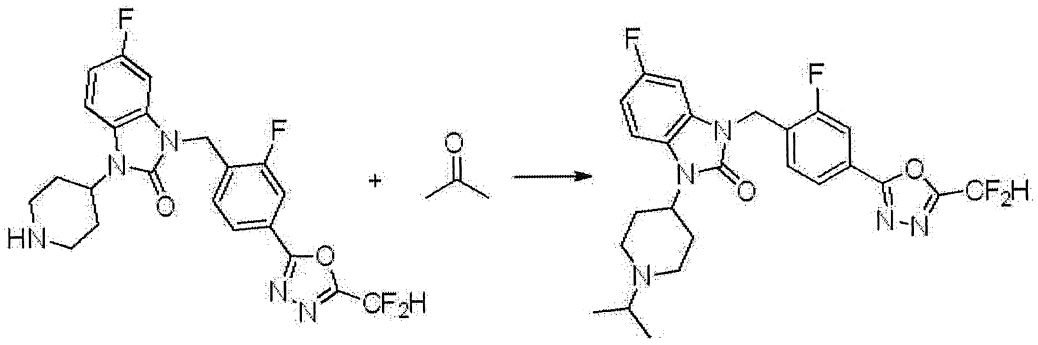
3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và formaldehit (0,013 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,037 g, 35,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,03 - 6,68 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,02 (d, J

= 11,7 Hz, 2H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (td, *J* = 12,0, 2,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 476,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 70: Tổng hợp hợp chất 70: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 70

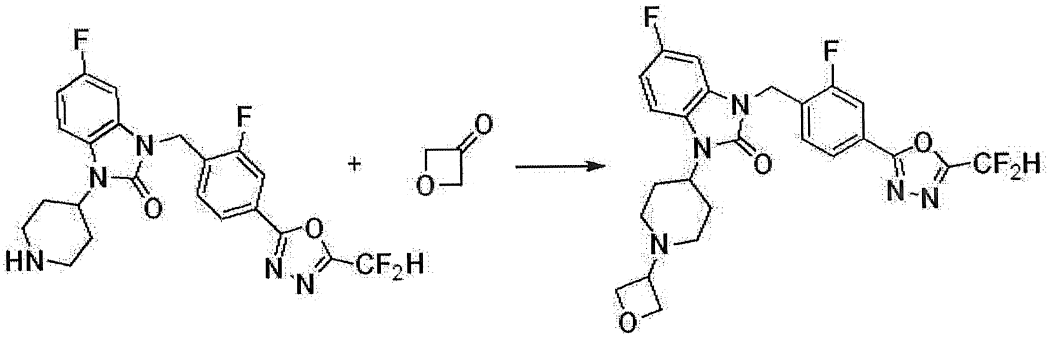


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 69, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và propan-2-on (0,025 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 63,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,68 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m, 4H), 1,84 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 504,6 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 71: Tổng hợp hợp chất 71: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 71

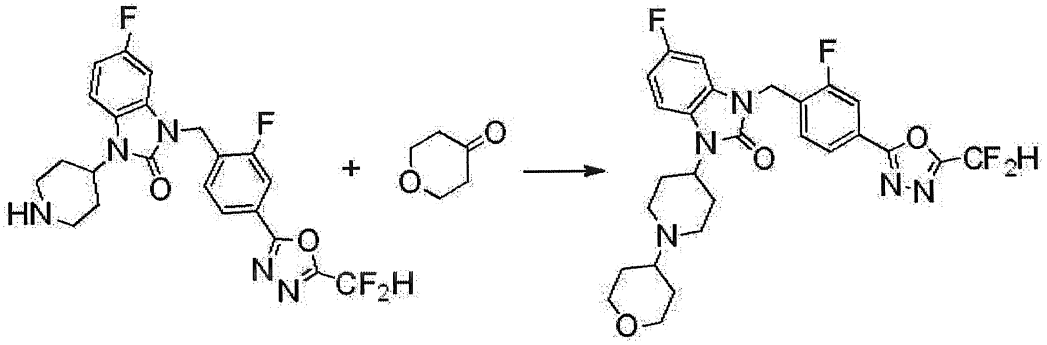


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 69, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và oxetan-3-on (0,031 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,077 g, 68,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,69 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (dt, J = 20,7, 6,4 Hz, 4H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,90 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,02 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 72: Tổng hợp hợp chất 72: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 72

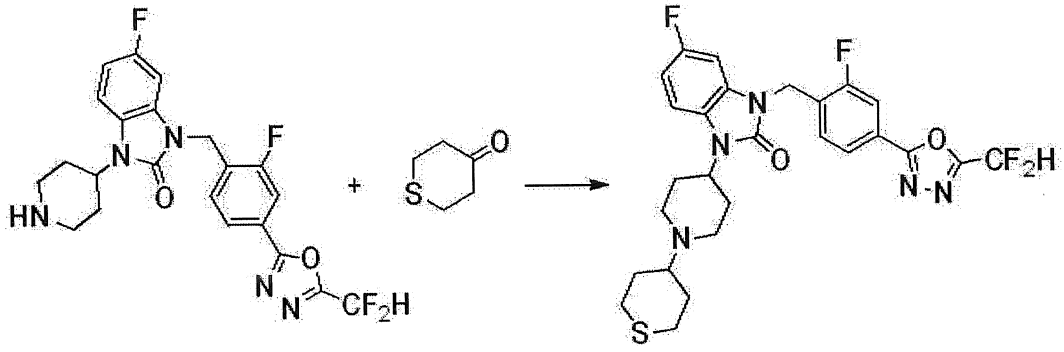


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 69, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và tetrahydro-4H-pyran-4-on (0,043 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,048 g, 40,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,69 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (dt, J = 20,7, 6,4 Hz, 4H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,90 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,02 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 546,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 73: Tổng hợp hợp chất 73: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 73

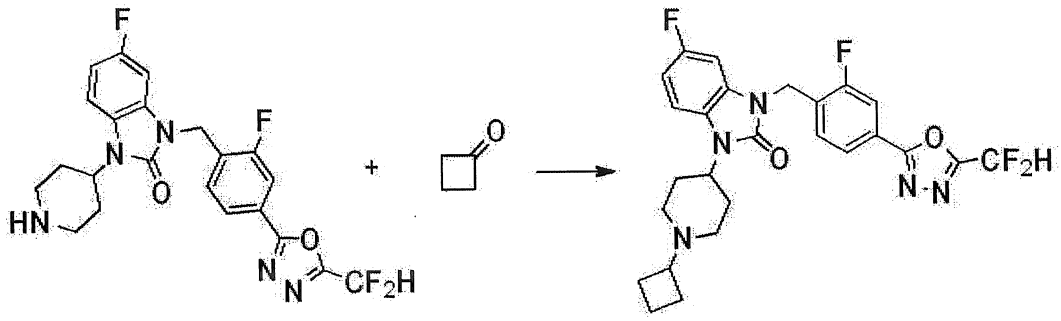


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 69, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và tetrahydro-4H-thiopyran-4-on (0,050 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 44,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,68 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 2,97 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,69 (m, 4H), 2,53 - 2,33 (m, 5H), 2,16 - 2,13 (m, 2H), 1,83 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 562,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 74: Tổng hợp hợp chất 74: 1-(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 74

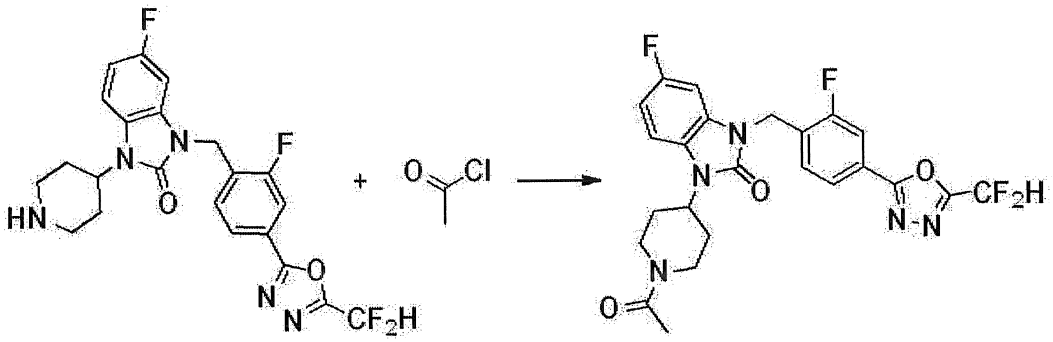


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 69, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và xyclobutanon (0,030 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 70,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,03 - 6,77 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,29 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 4H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,89 - 1,63 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 516,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 75: Tổng hợp hợp chất 75: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(1-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 75

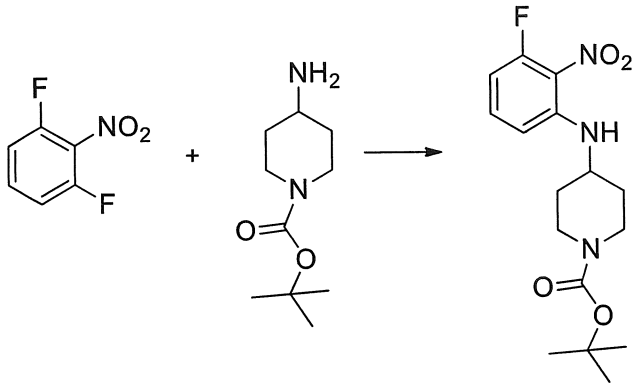


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 69, trietylamin (0,060 ml, 0,433 mmol) và axetyl clorua (0,023 ml, 0,325 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,101 g, 92,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 - 7,79 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 6,99 - 6,69 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,83 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,89 (t, J = 11,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 504,6 (M^+ + 1).

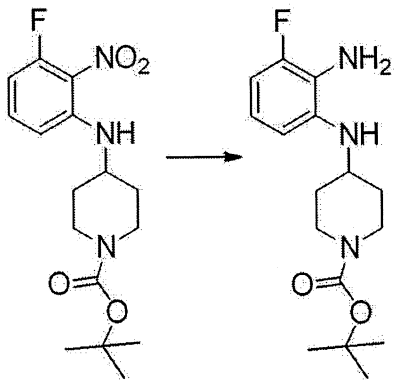
Ví dụ 76: Tổng hợp hợp chất 76: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((3-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



1,3-diflo-2-nitrobenzen (3,000 g, 18,857 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (3,777 g, 18,857 mmol), kali cacbonat (3,127 g, 22,629 mmol) và kali iotua (0,031 g, 0,189 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,300 g, 67,2%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

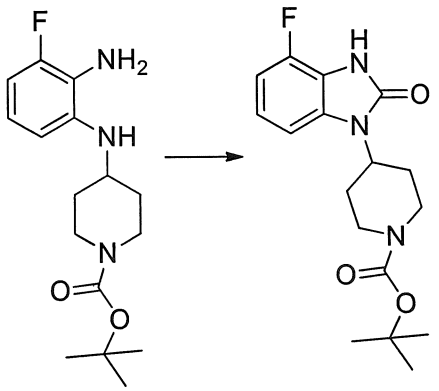
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-3-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((3-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (4,300 g, 12,671 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (120 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung

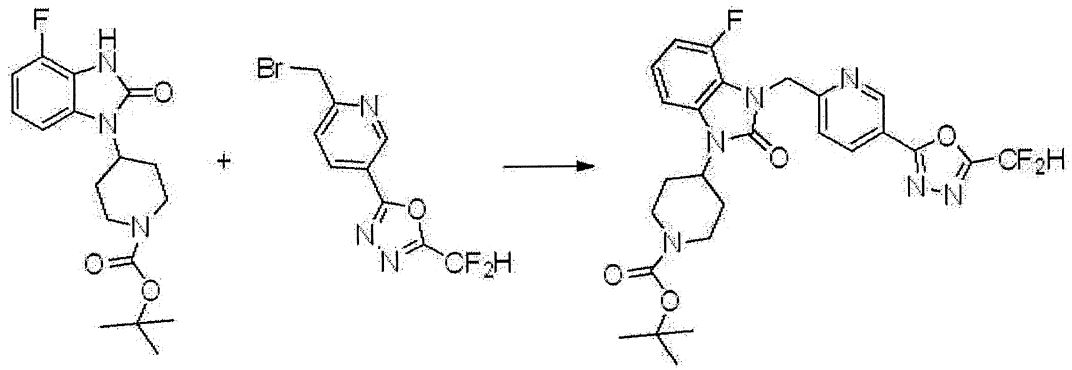
môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,260 g, 83,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



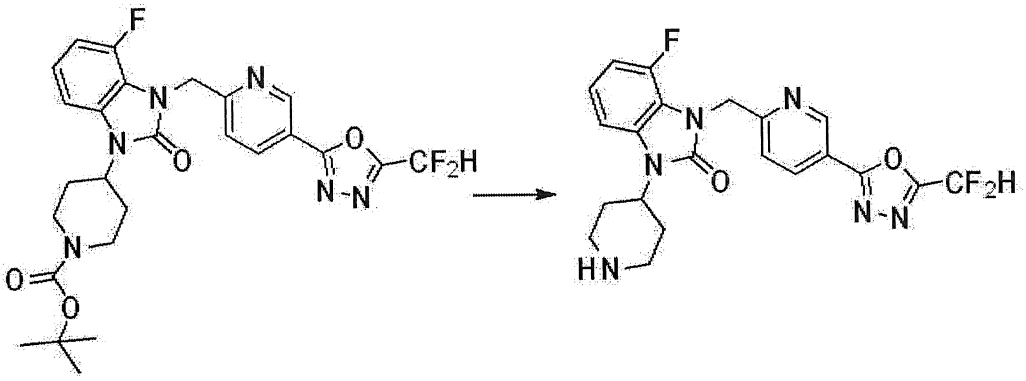
Tert-butyl 4-((2-amin-3-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (3,260 g, 10,537 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở 0°C, sau đó 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,879 g, 11,591 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,320 g, 65,7%) dưới dạng chất rắn màu tím.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



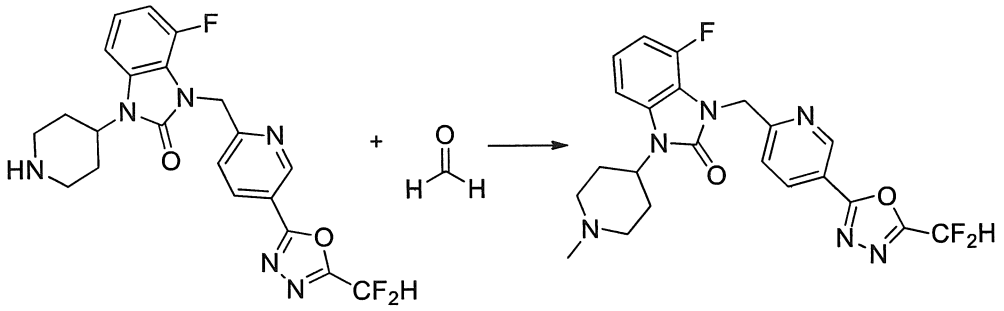
Tert-butyl 4-((2-amin-3-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (3,260 g, 10,537 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở 0°C, sau đó 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,879 g, 11,591 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,320 g, 65,7%) dưới dạng chất rắn màu tím.

Bước 5. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,650 g, 4,866 mmol) được tạo ra ở bước 4 được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở 0°C, sau đó axit trifloaxetic (7,453 ml, 97,330 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,800 g, 83,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 76

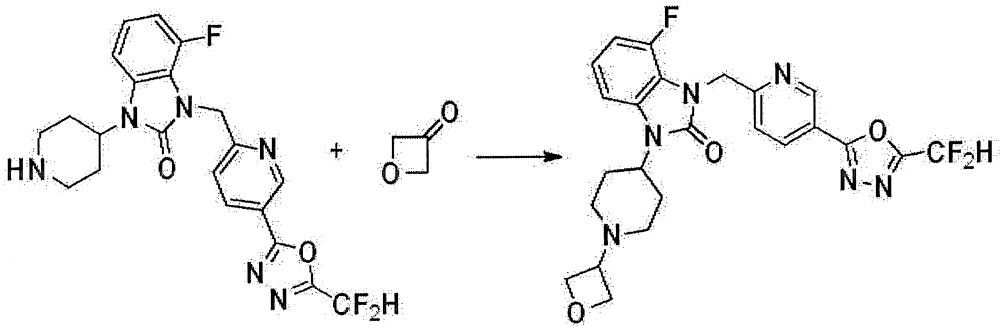


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,225 mmol) và formaldehit (0,014 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 39,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,72 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 1,87 - 1,83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 77: Tổng hợp hợp chất 77: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 77

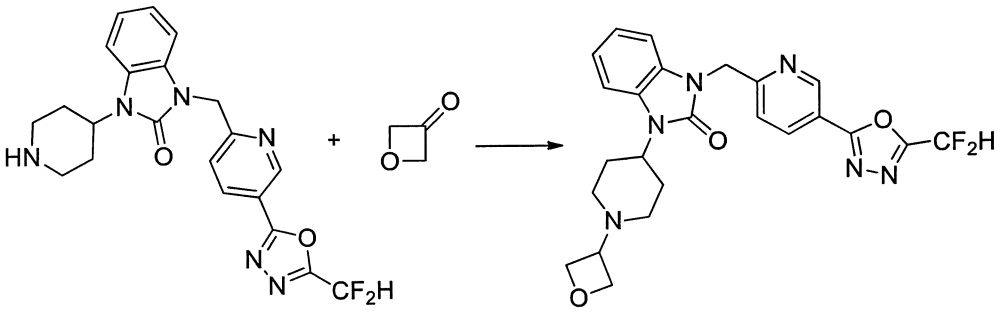


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 76, natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,225 mmol) và oxetan-3-on (0,032 g, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,047 g, 41,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 - 6,72 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,64 (dt, J = 22,3, 6,4 Hz, 4H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,90 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 2,01 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 78: Tổng hợp hợp chất 78: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 78



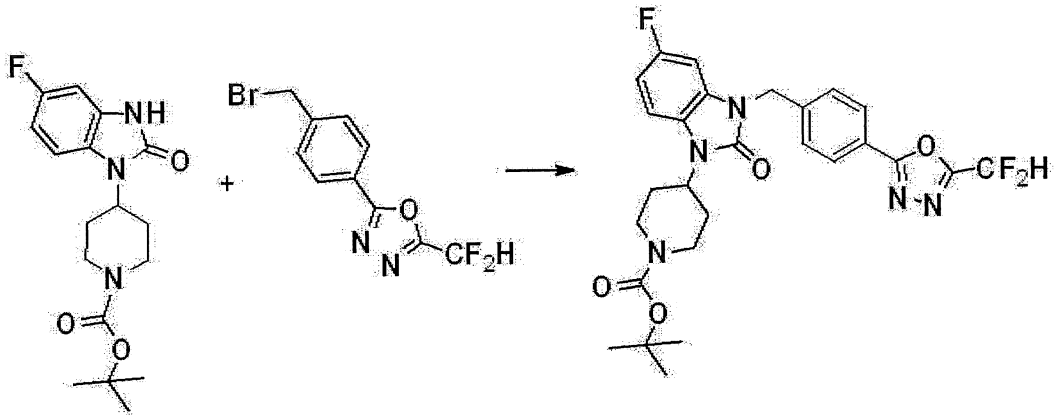
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,235 mmol), natri triaxetoxybohydrua (0,099 g, 0,469 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,235 mmol) và oxetan-3-on (0,034 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau

đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,053 g, 46,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 12,3, 4,0 Hz, 2H), 7,09 - 6,78 (m, 4H), 5,26 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,64 (dt, J = 19,7, 6,4 Hz, 4H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,89 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,01 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 1,88 - 1,84 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 483,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 79: Tổng hợp hợp chất 79: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

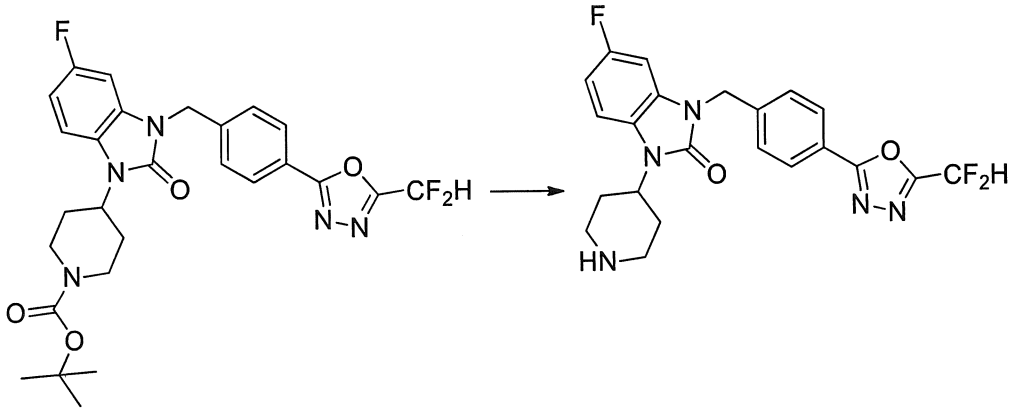
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,300 g, 3,876 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (40 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,202 g, 5,039 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,457 g, 5,039 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến

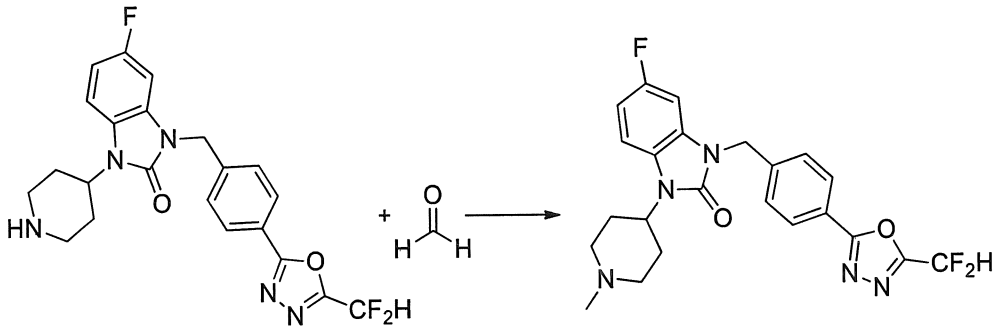
70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,880 g, 89,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2. Tổng hợp 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,880 g, 3,459 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở 0°C, sau đó axit trifloaxetic (2,649 ml, 34,587 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; diclometan/metanol = 0 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,230 g, 80,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 79

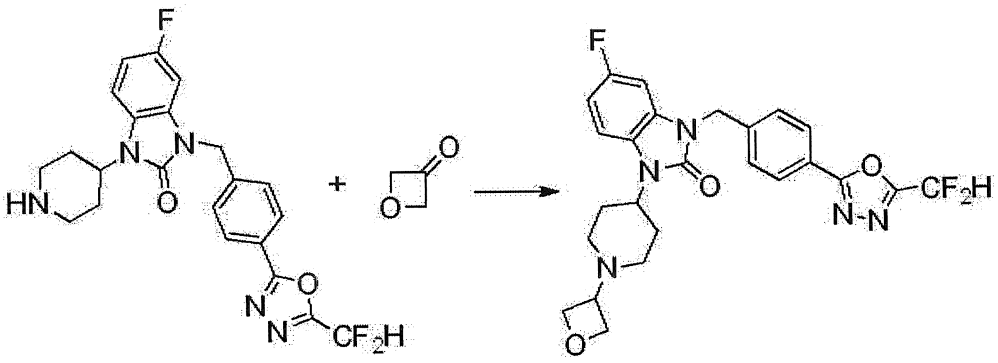


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,226 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,096 g, 0,451 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,226 mmol) và formaldehit (0,014 g, 0,451 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 65,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,02 - 2,99 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 80: Tổng hợp hợp chất 80: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 80

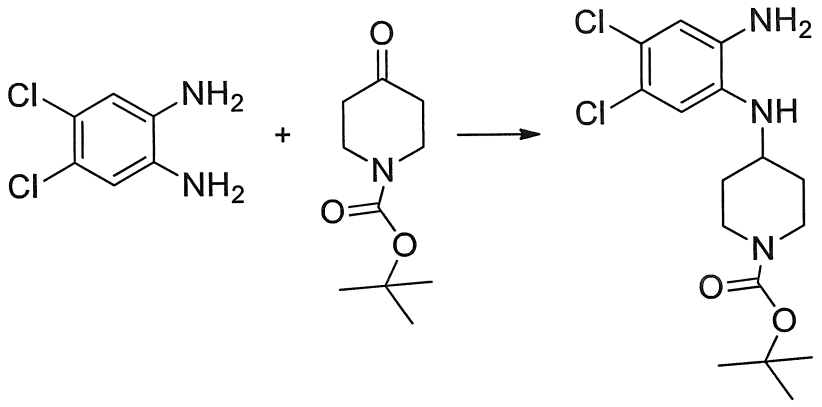


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,226 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 79, natri triaxetoxybohydrua (0,096 g, 0,451 mmol), axit axetic (0,013 ml, 0,226 mmol) và oxetan-3-on (0,033 g, 0,451 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,086 g, 76,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,63 (dt, J = 22,9, 6,4 Hz, 4H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 2,89 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,01 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 1,87 - 1,83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 500,6 (M^+ + 1).

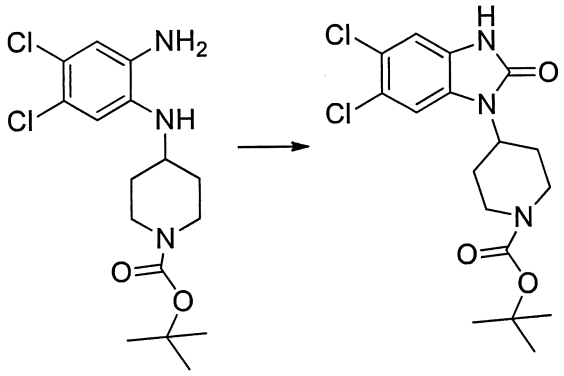
Ví dụ 81: Tổng hợp hợp chất 81: 5,6-diclo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-4,5-diclophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



4,5-diclobenzen-1,2-diamin (5,000 g, 28,244 mmol), tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (6,753 g, 33,893 mmol), natri triaxetoxybohydrua (11,972 g, 56,488 mmol) và axit axetic (1,617 ml, 28,244 mmol) được hòa tan trong diclometan (280 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,380 g, 43,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

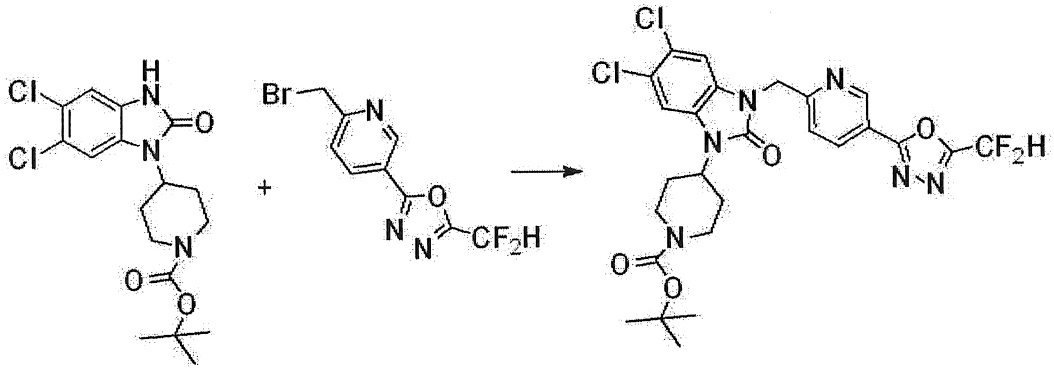
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(5,6-diclo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-amin-4,5-diclophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (4,380 g, 12,157 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (120 ml), sau đó 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 2,760 g, 17,020 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở 0°C được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp đó

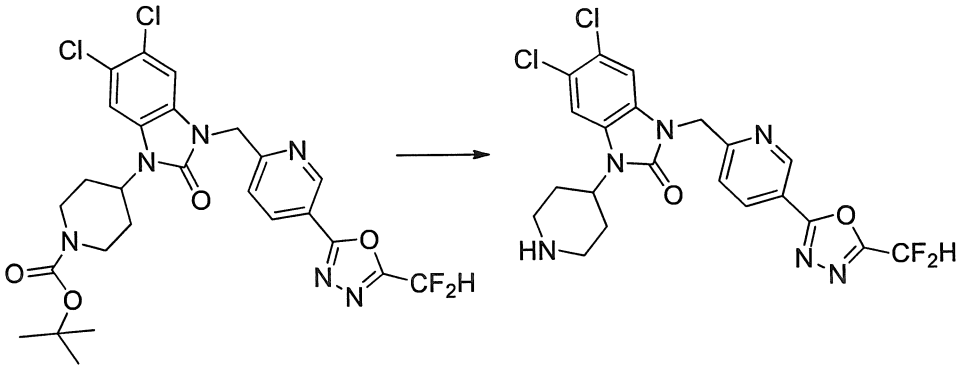
được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,110 g, 87,5%) dưới dạng chất rắn màu xám.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(5,6-diclo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



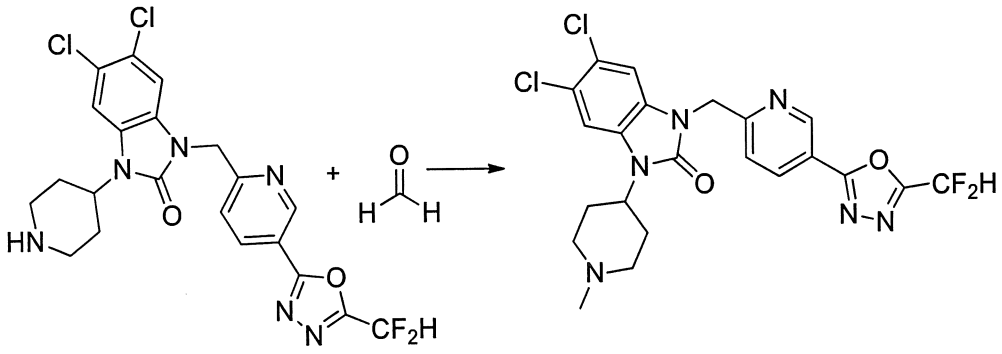
Tert-butyl 4-(5,6-diclo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,800 g, 7,249 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri hydrua (60,00%, 0,377 g, 9,423 mmol) và 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,733 g, 9,423 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (70 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,240 g, 75,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp 5,6-diclo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(5,6-diclo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,240 g, 5,441 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở 0°C, sau đó axit trifloaxetic (8,334 ml, 108,829 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; diclometan/metanol = 0 đến 30%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 80 g; diclometan/metanol = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,316 g, 85,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 81



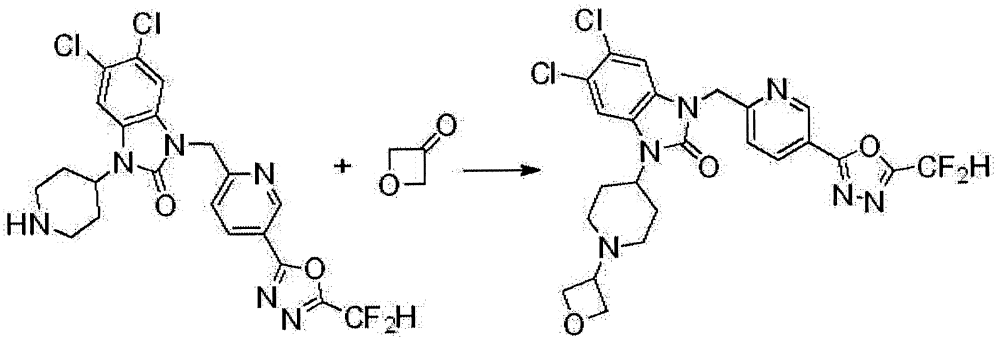
5,6-diclo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 4, natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,404 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,202 mmol) và formaldehit (0,012 g, 0,404 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt

độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 49,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,40 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 5H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 511,5 (M^+ + 2).

Ví dụ 82: Tổng hợp hợp chất 82: 5,6-diclo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 82



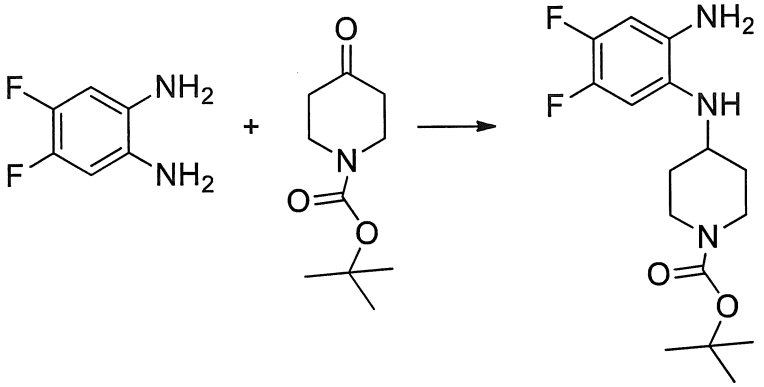
5,6-diclo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 81, natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,404 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,202 mmol) và oxetan-3-on (0,029 g, 0,404 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,091 g, 82,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 0,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,65 (dt, J = 19,9, 6,4 Hz, 4H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 2,93 - 2,90 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,87 - 1,83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553,5 (M^+ + 2).

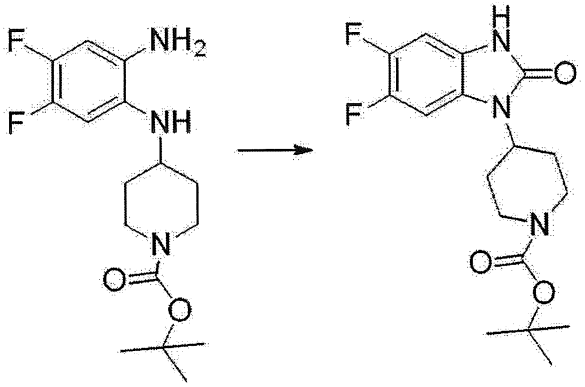
Ví dụ 83: Tổng hợp hợp chất 83: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-4,5-diflophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



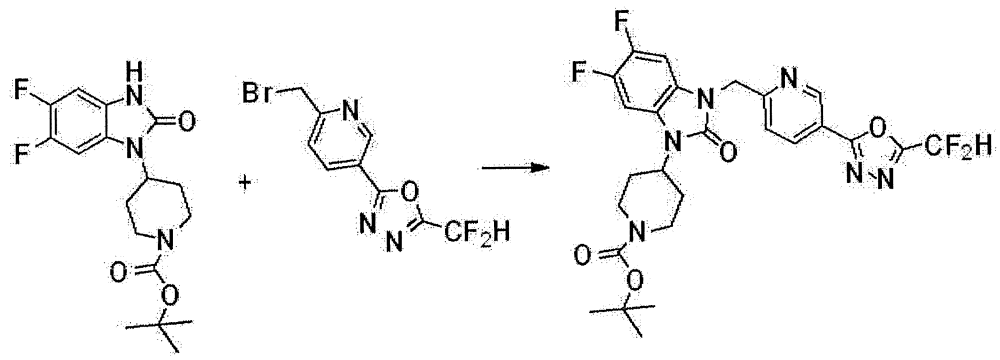
4,5-diflobenzen-1,2-diamin (4,000 g, 27,755 mmol), tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (5,807 g, 29,142 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (11,765 g, 55,509 mmol) được hòa tan trong diclometan (270 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,970 g, 65,7%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



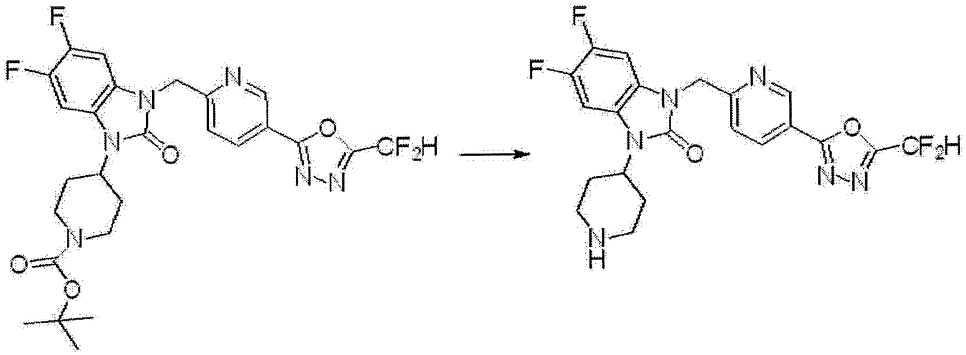
Tert-butyl 4-((2-amin-4,5-diflophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (5,970 g, 18,236 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (180 ml) ở 0°C, sau đó 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 3,548 g, 21,883 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,060 g, 78,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,600 g, 4,528 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,272 g, 6,792 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,707 g, 5,886 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,580 g, 62,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

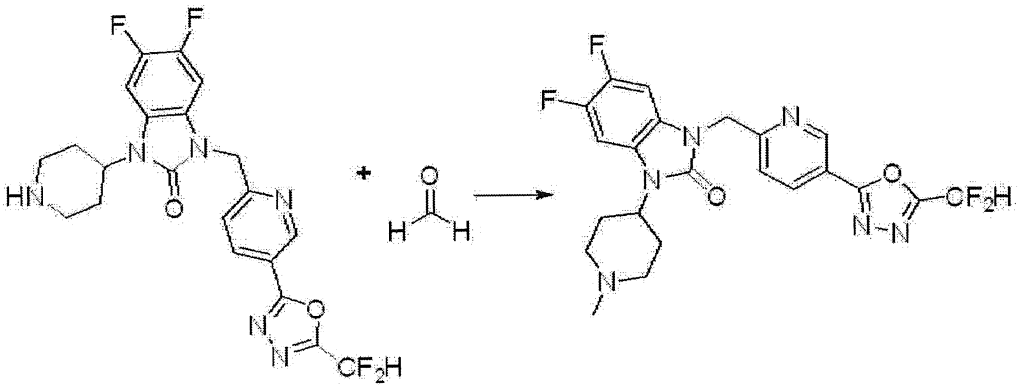
Bước 4. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,580 g, 2,809 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong diclometan (19 ml) ở 0°C, sau đó axit trifloaxetic (2,151 ml, 28,087 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; diclometan/metanol = 0 đến 30%) và

được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,513 g, 39,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 83

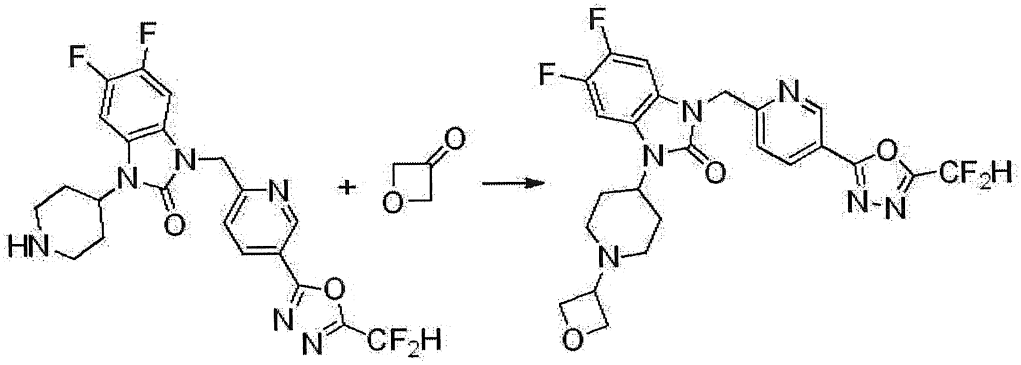


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,216 mmol) được tạo ra ở bước 4, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,216 mmol) và formaldehit (0,013 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 67,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 9,8, 1,9 Hz, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 5H), 2,14 (td, *J* = 12,0, 2,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 477,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 84: Tổng hợp hợp chất 84: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 84

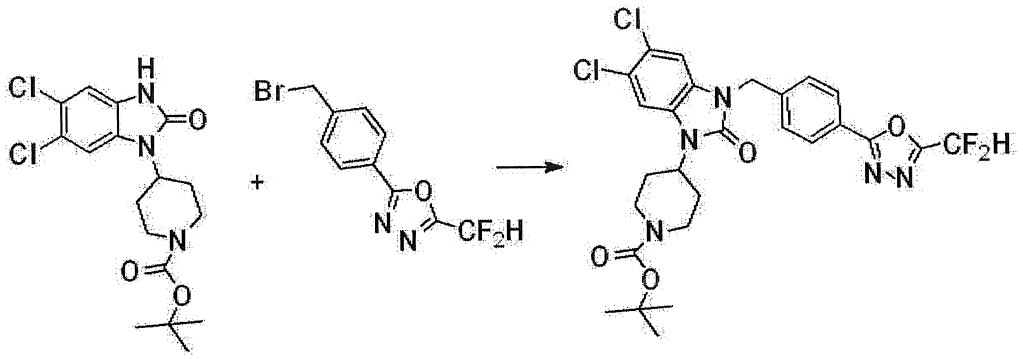


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,216 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 83, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,216 mmol) và oxetan-3-on (0,031 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 63,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,7, 6,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,97 (dt, J = 21,5, 200,2 Hz, 4H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,90 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,01 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519,6 (M^+ + 1).

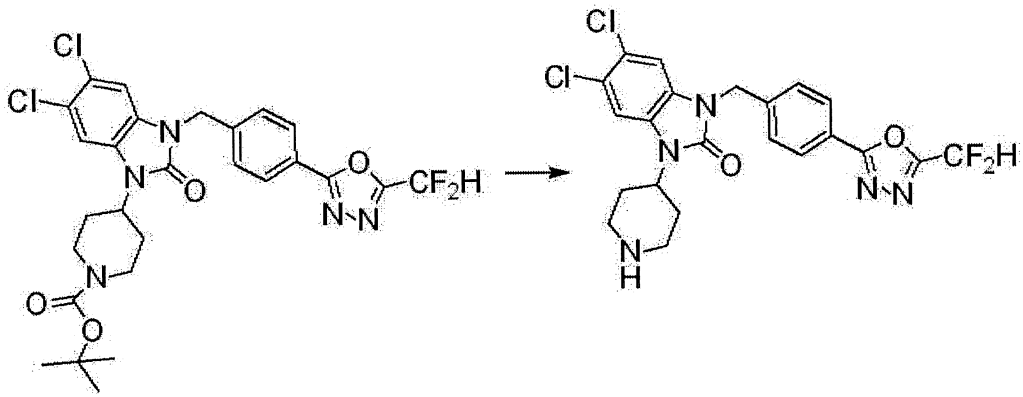
Ví dụ 85: Tổng hợp hợp chất 85: 5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(5,6-diclo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5,6-diclo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,050 g, 5,307 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 81 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,318 g, 7,961 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,994 g, 6,899 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,120 g, 67,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

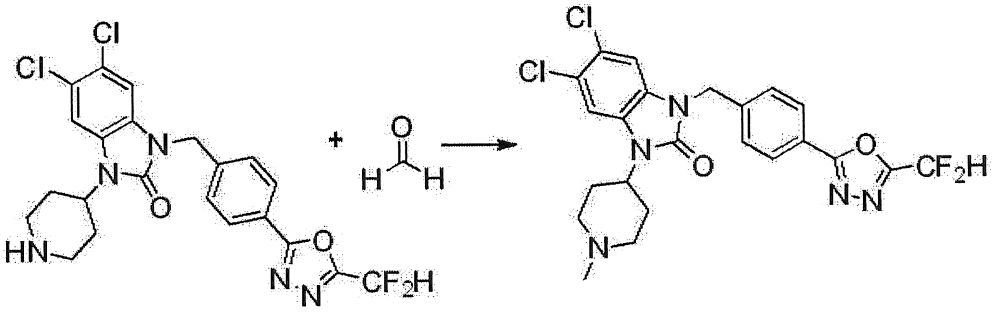
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(5,6-diclo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5,6-diclo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,120 g, 3,566 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (2,731 ml, 35,664 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt

độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; diclometan/metanol = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,195 g, 9,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 85

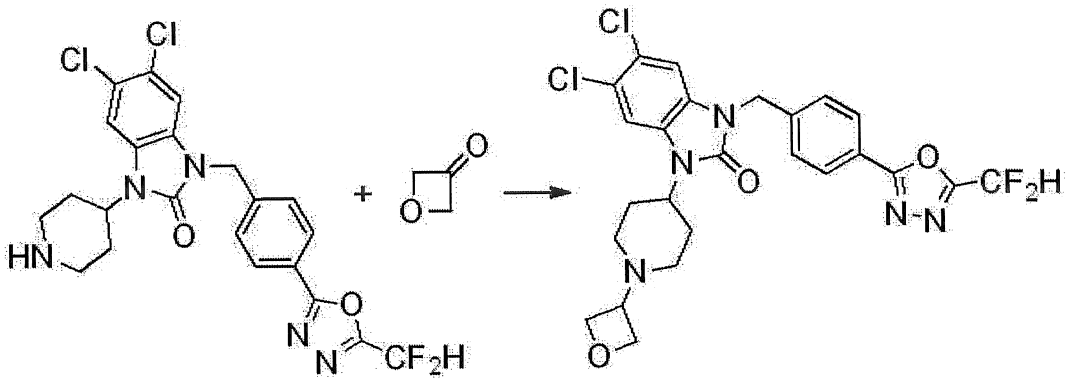


5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,405 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,202 mmol) và formaldehit (0,012 g, 0,405 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 63,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 3H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 5H), 2,16 (td, J = 12,0, 2,1 Hz, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 510,5 (M^+ + 2).

Ví dụ 86: Tổng hợp hợp chất 86: 5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 86

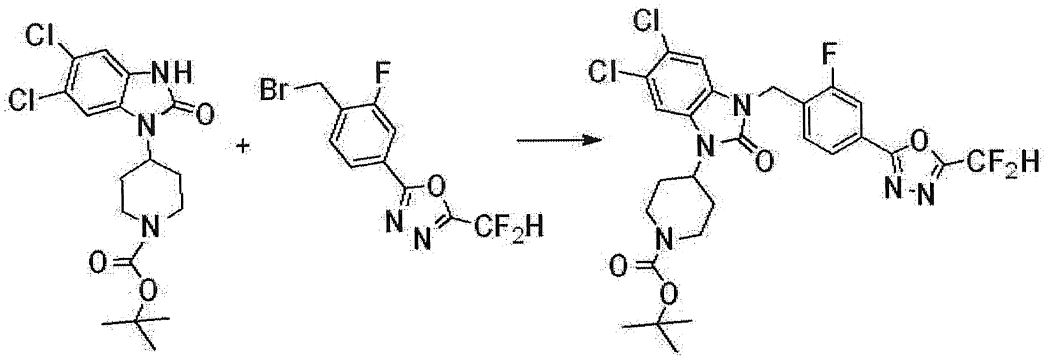


5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 85, natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,405 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,202 mmol) và oxetan-3-on (0,029 g, 0,405 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,056 g, 50,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 8,06 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,66 (dt, J = 19,4, 6,4 Hz, 4H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 2,92 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,88 - 1,84 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552,5 (M^+ + 2).

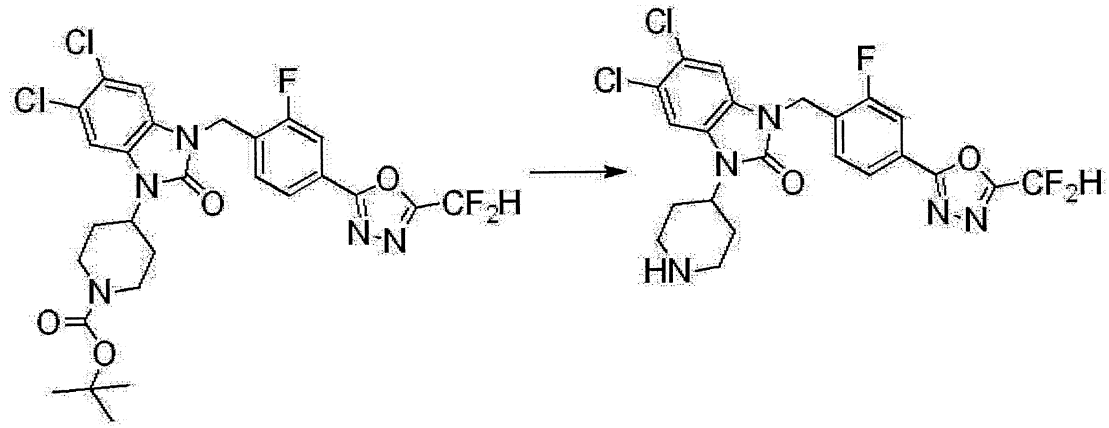
Ví dụ 87: Tổng hợp hợp chất 87: 5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(5,6-diclo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5,6-diclo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,050 g, 5,307 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 81 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,318 g, 7,961 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,119 g, 6,899 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,157 g, 66,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

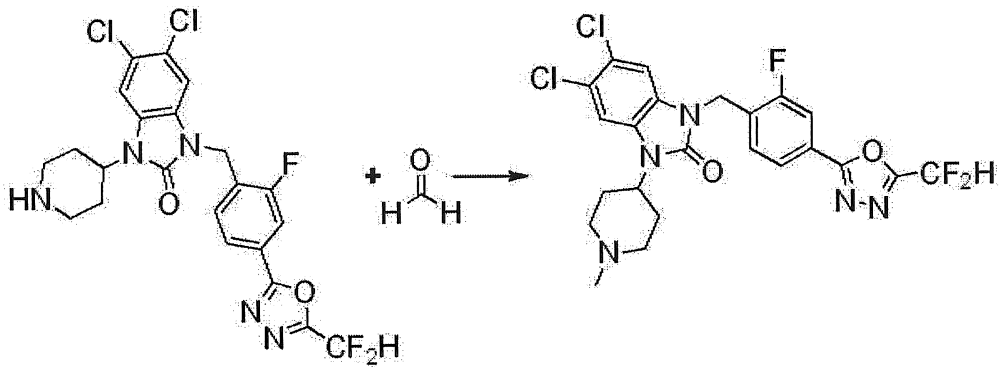
Bước 2. Tổng hợp 5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(5,6-diclo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,157 g, 3,522 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (2,697 ml, 35,219 mmol) được hòa tan trong

diclometan (25 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; diclometan/metanol = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,268 g, 70,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 87

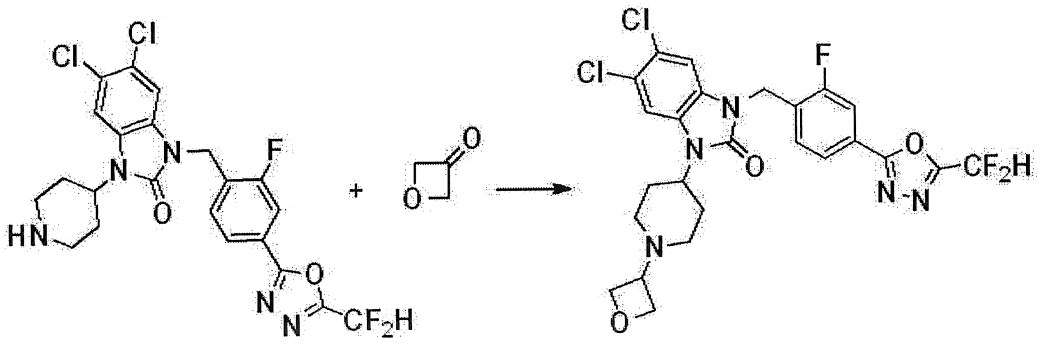


5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,195 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,390 mmol), axit axetic (0,011 ml, 0,195 mmol) và formaldehit (0,012 g, 0,390 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 58,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,44 - 2,31 (m, 5H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,81 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 526,5 (M^+).

Ví dụ 88: Tổng hợp hợp chất 88: 5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 88

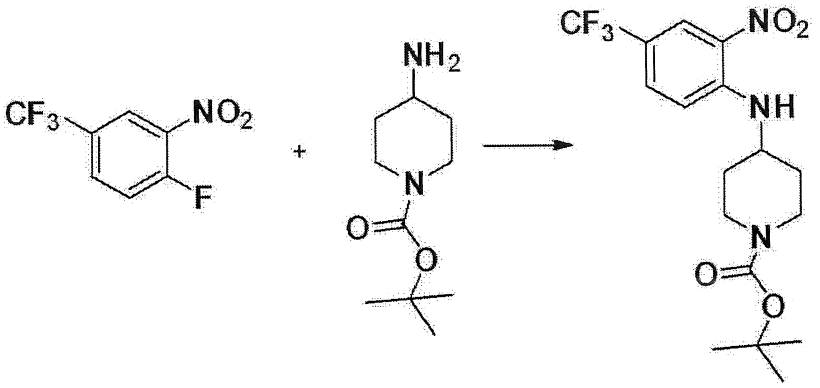


5,6-diclo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,195 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 87, natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,390 mmol), axit axetic (0,011 ml, 0,195 mmol) và oxetan-3-on (0,028 g, 0,390 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 60,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,44 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,65 (dt, J = 19,6, 6,4 Hz, 4H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 2,92 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,85 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 568,5 (M^+).

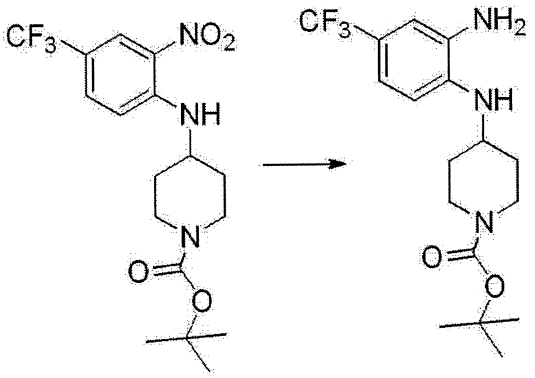
Ví dụ 89: Tổng hợp hợp chất 89: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-nitro-4-(triflometyl)phenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



1-flo-2-nitro-4-(triflometyl)benzen (5,000 g, 23,912 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (5,029 g, 25,108 mmol), kali cacbonat (6,609 g, 47,824 mmol) và kali iotua (0,397 g, 2,391 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (240 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (7,920 g, 85,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

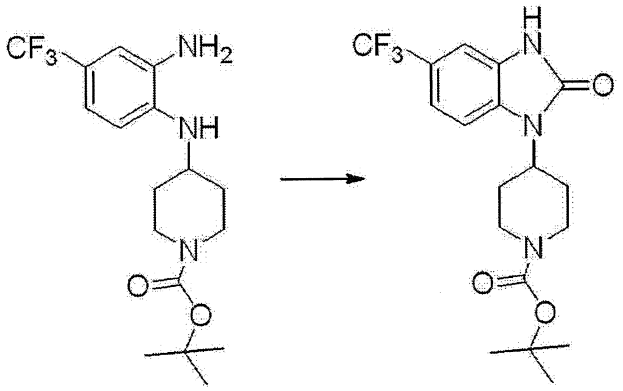
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-4-(triflometyl)phenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-nitro-4-(triflometyl)phenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (7,920 g, 20,340 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Pd/C (10%, 0,481 g, 2,034 mmol) được hòa tan trong metanol (200 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng

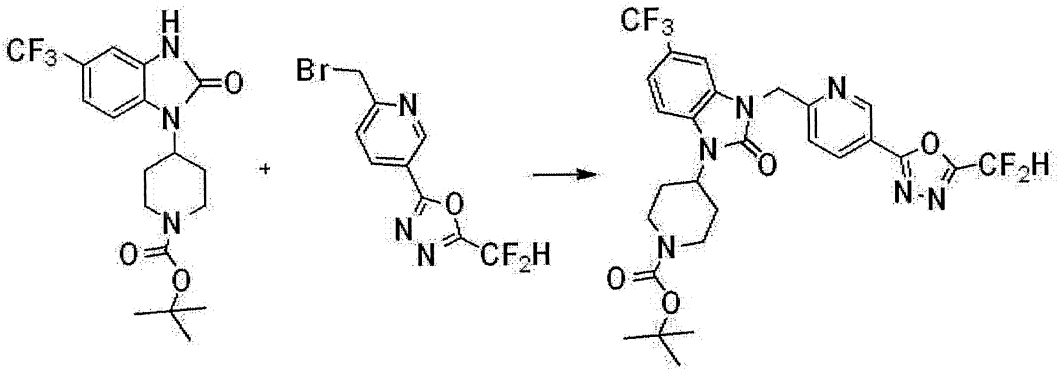
nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (7,130 g, 97,5%, chất rắn màu tím).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-oxo-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



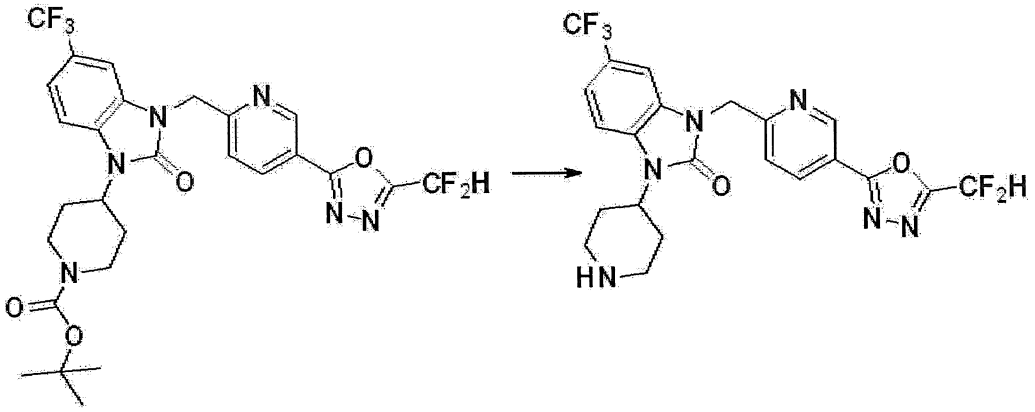
Tert-butyl 4-((2-amin-4-(triflometyl)phenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (7,130 g, 19,839 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (200 ml), sau đó 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 4,504 g, 27,775 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở 0°C được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (7,610 g, 99,5%) dưới dạng chất rắn màu xám.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,500 g, 6,487 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (65 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,389 g, 9,730 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,446 g, 8,433 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,516 g, 65,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

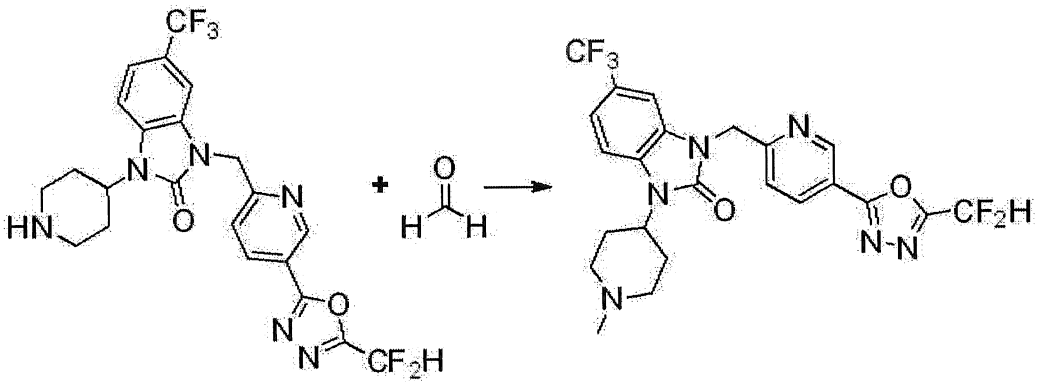
Bước 5. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,510 g, 4,222 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (3,233 ml, 42,218 mmol) được hòa tan trong diclometan (40 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; diclometan/metanol = 0 đến 50%)

và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,573 g, 75,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 89

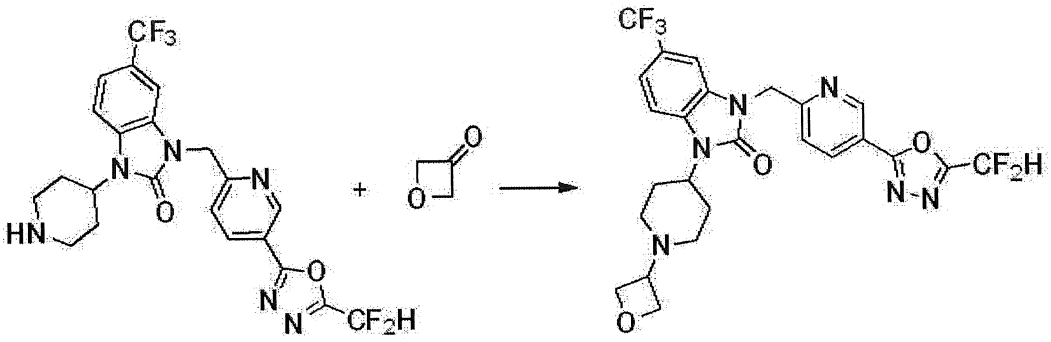


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,405 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,202 mmol) và formaldehit (0,012 g, 0,405 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 59,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,25 (m, 4H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,03 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,82 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 509,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 90: Tổng hợp hợp chất 90: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 90

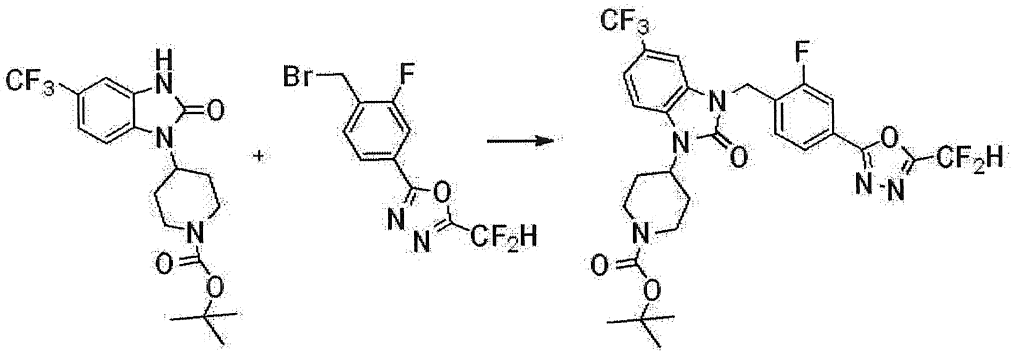


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 89, natri triaxetoxybohydrua (0,086 g, 0,405 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,202 mmol) và oxetan-3-on (0,029 g, 0,405 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,083 g, 74,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 - 9,25 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,64 (dt, J = 22,9, 6,4 Hz, 4H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 2,91 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 551,6 (M^+ + 1).

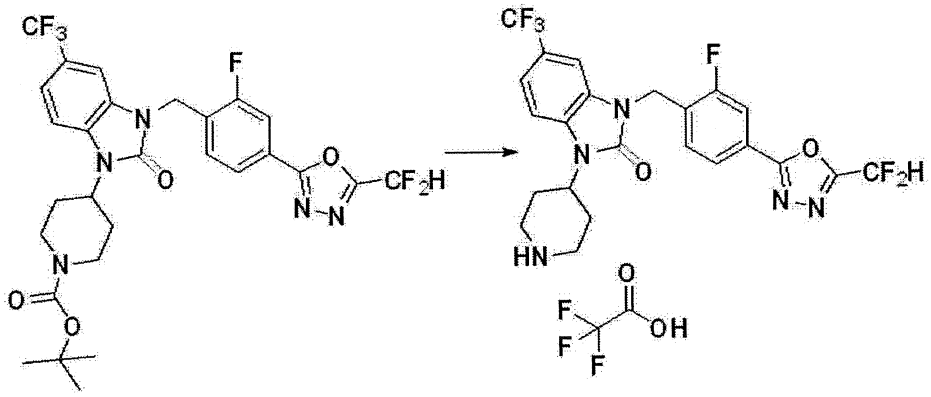
Ví dụ 91: Tổng hợp hợp chất 91: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,500 g, 6,487 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 89 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (65 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,389 g, 9,730 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,590 g, 8,433 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,821 g, 71,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

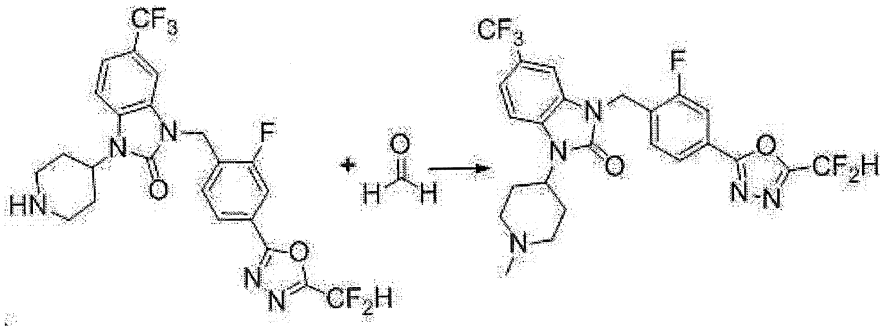
Bước 2. Tổng hợp 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,500 g, 5,723 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (4,383 ml, 57,232 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,770 g, 133,3%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 91

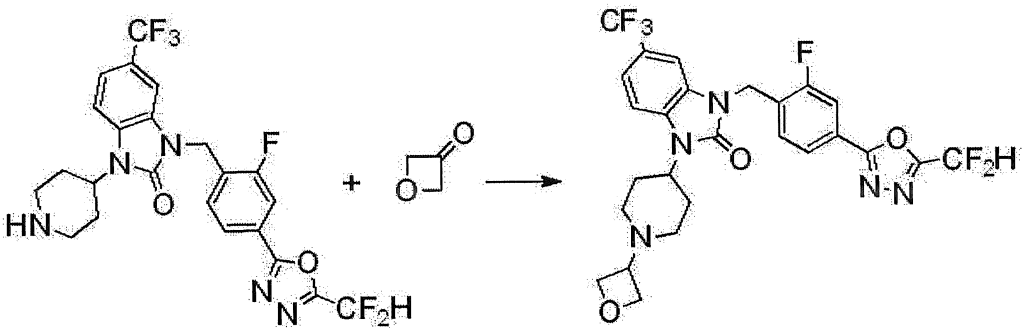


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,196 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,391 mmol), axit axetic (0,011 ml, 0,196 mmol) và formaldehit (0,012 g, 0,391 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 77,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,83 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 526,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 92: Tổng hợp hợp chất 92: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 92

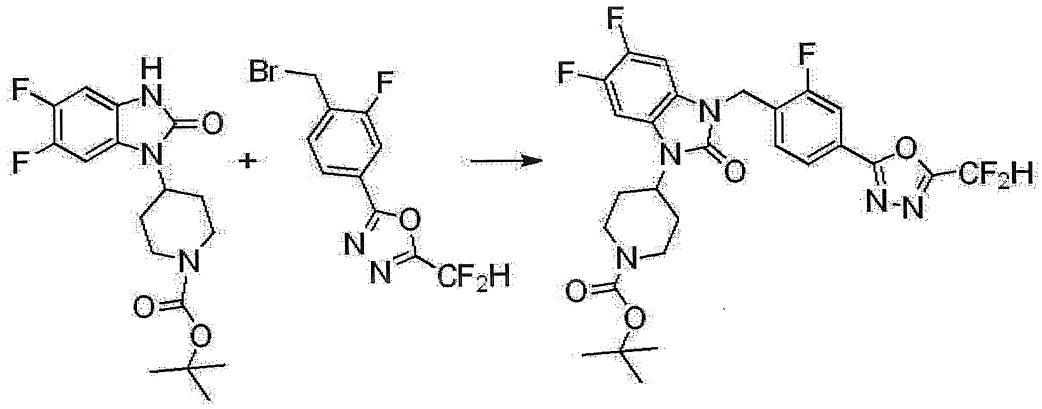


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,196 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 91, natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,391 mmol), axit axetic (0,011 ml, 0,196 mmol) và oxetan-3-on (0,028 g, 0,391 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,093 g, 83,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,64 (dt, J = 23,1, 6,4 Hz, 4H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 2,91 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,88 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 568,2 (M^+ + 1).

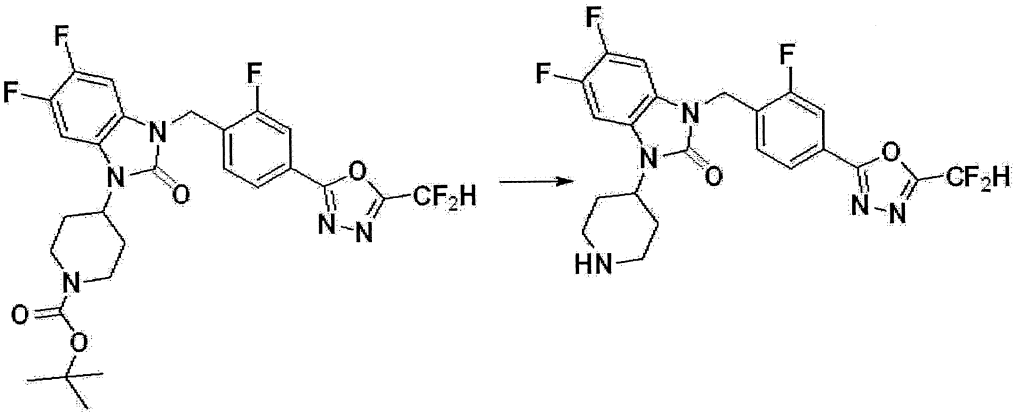
Ví dụ 93: Tổng hợp hợp chất 93: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,600 g, 4,528 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 83 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,272 g, 6,792 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,807 g, 5,886 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,270 g, 48,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

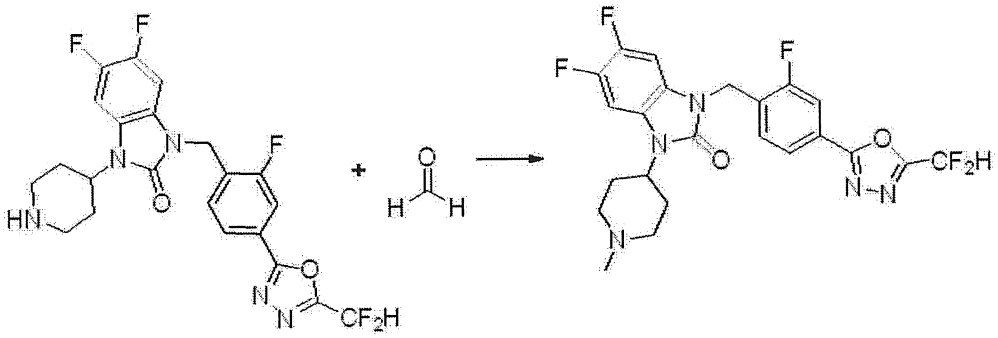
Bước 2. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,270 g, 2,191 mmol)

được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (1,678 ml, 21,914 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; diclometan/metanol = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,401 g, 38,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 93

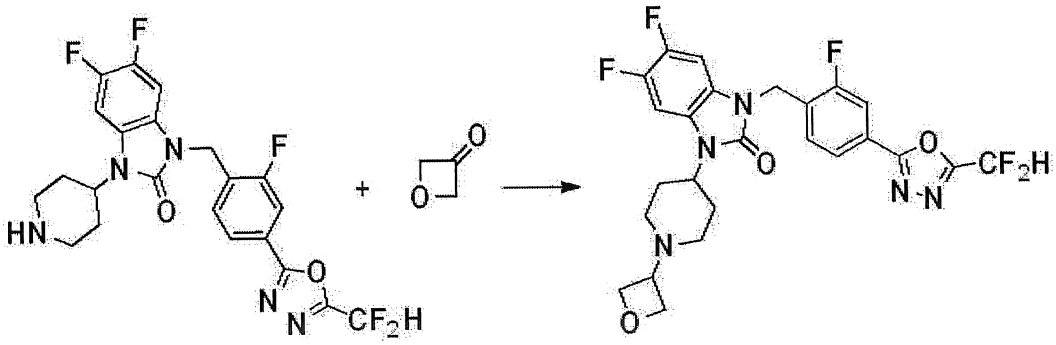


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,209 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,088 g, 0,417 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,209 mmol) và formaldehit (0,013 g, 0,417 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 49,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,76 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,01 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 5H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,83 - 1,79 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 494,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 94: Tổng hợp hợp chất 94: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 94

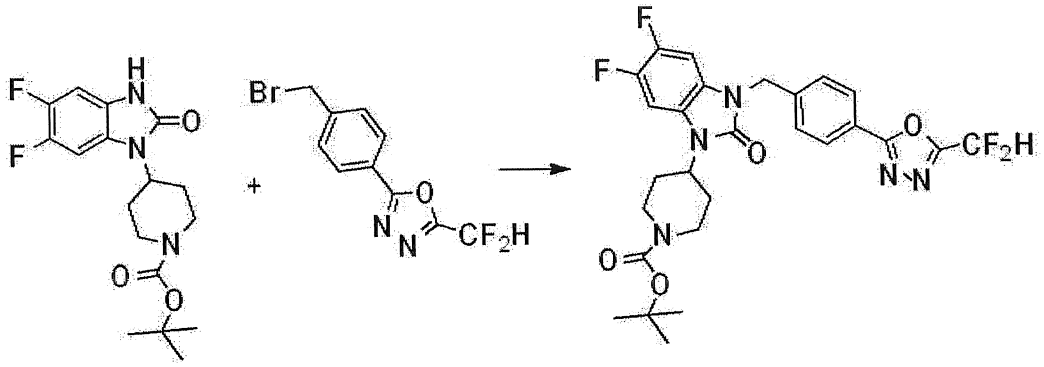


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,209 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 93, natri triaxetoxybohydrua (0,088 g, 0,417 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,209 mmol) và oxetan-3-on (0,030 g, 0,417 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,083 g, 74,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,77 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,69 (dt, J = 21,2, 36,2 Hz, 4H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,90 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,03 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536,2 (M^+ + 1).

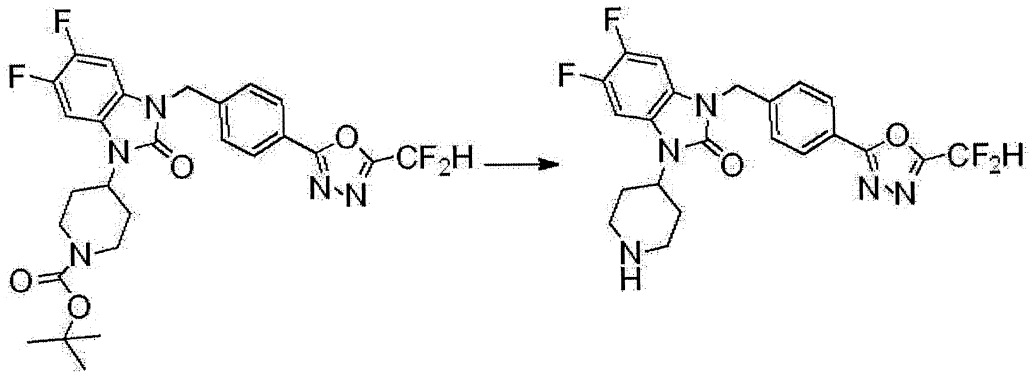
Ví dụ 95: Tổng hợp hợp chất 95: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,600 g, 4,528 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 83 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (45 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,272 g, 6,792 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,702 g, 5,886 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,869 g, 73,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

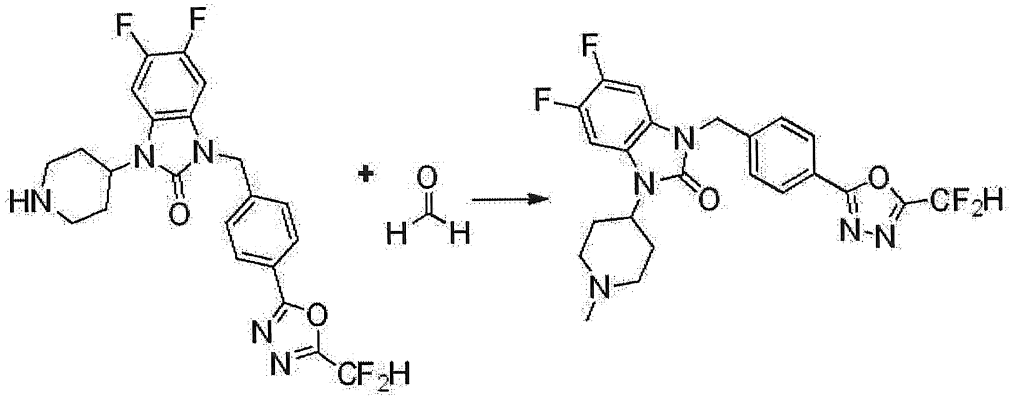
Bước 2. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,869 g, 3,328 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (2,549 ml, 33,283 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt

độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; diclometan/dung dịch metanol 1%= 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,152 g, 75,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 95

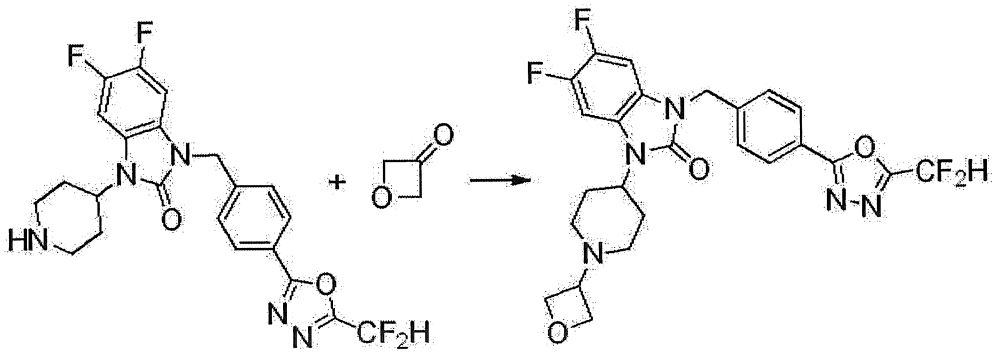


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và formaldehit (0,013 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 59,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, CDC*J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, *J* = 10,5, 6,6 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 9,6, 6,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 5H), 2,18 - 2,13 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 476,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 96: Tổng hợp hợp chất 96: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 96

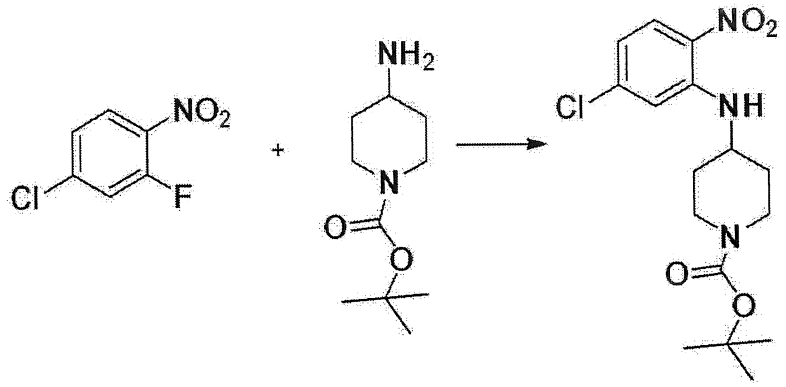


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 95, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,433 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và oxetan-3-on (0,031 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; diclometan/metanol = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,099 g, 88,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,67 (dt, J = 20,8, 6,4 Hz, 4H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 2,92 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,04 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518,5 (M^+ + 1).

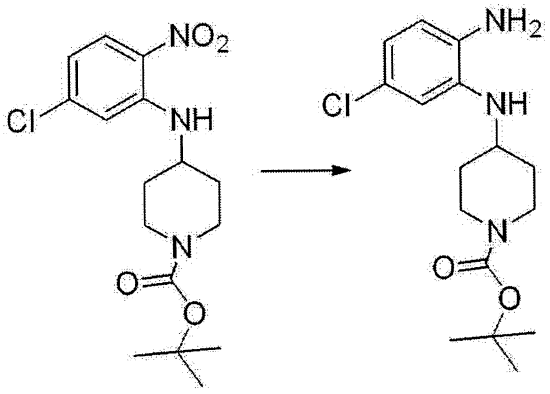
Ví dụ 97: Tổng hợp hợp chất 97: 5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((5-clo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



4-clo-2-flo-1-nitrobenzen (5,000 g, 28,484 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (5,990 g, 29,908 mmol), kali cacbonat (7,873 g, 56,967 mmol) và kali iotua (0,473 g, 2,848 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (300 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc giấy để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (9,450 g, 93,2%) dưới dạng chất lỏng màu cam.

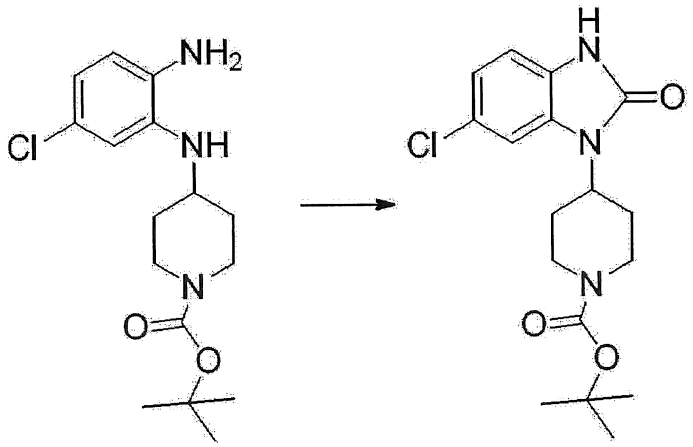
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-5-clophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((5-clo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (9,450 g, 26,558 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Raney Ni 10 wt% được hòa tan trong metanol (200 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được rót vào sản phẩm cô đặc rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat.

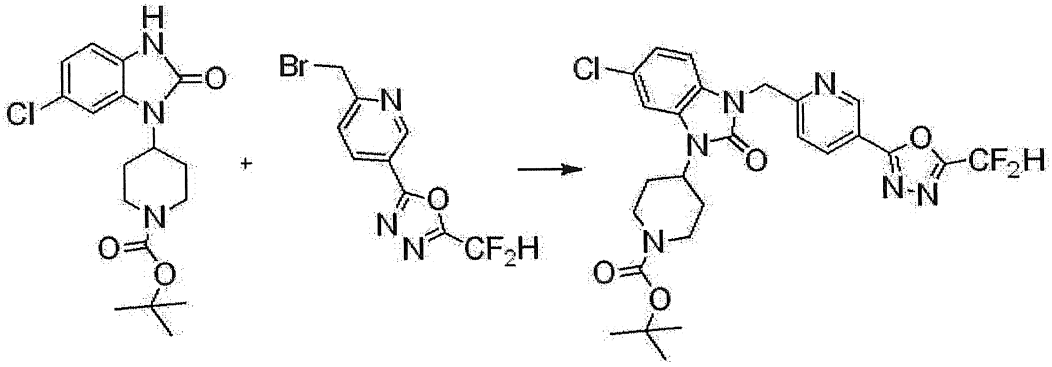
Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (8,270 g, 95,6%, chất rắn màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-clo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



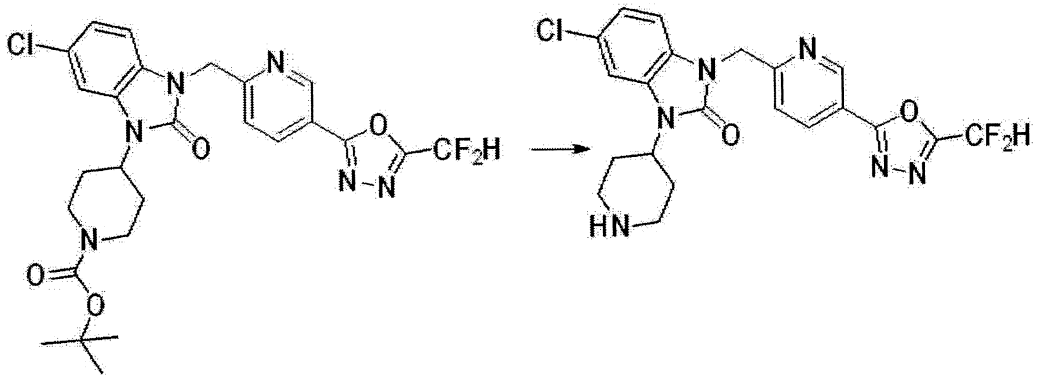
Tert-butyl 4-((2-amin-5-clophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (8,270 g, 25,381 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 5,762 g, 35,533 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (250 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (6,720 g, 75,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(6-clo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,200 g, 6,253 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,375 g, 9,380 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,358 g, 8,129 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,124 g, 60,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

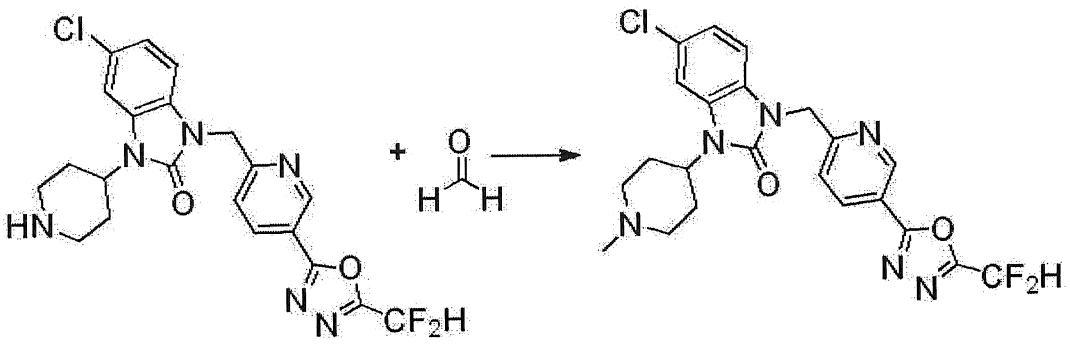
Bước 5. Tổng hợp 5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(6-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,124 g, 3,786 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (2,899 ml, 37,862 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,210 g, 69,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 97

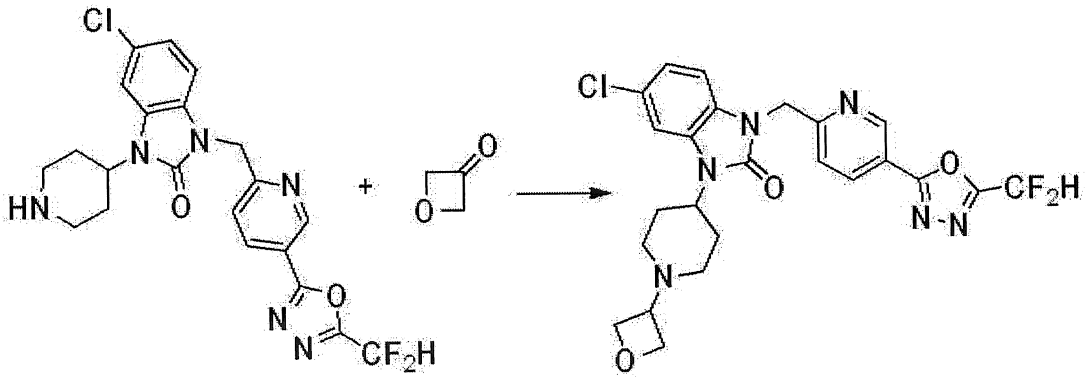


5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,434 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và formaldehit (0,020 g, 0,651 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 62,8%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, J = 2,3, 0,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,78 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,01 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (td, J = 12,0, 2,1 Hz, 2H), 1,83 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 475,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 98: Tổng hợp hợp chất 98: 5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 98

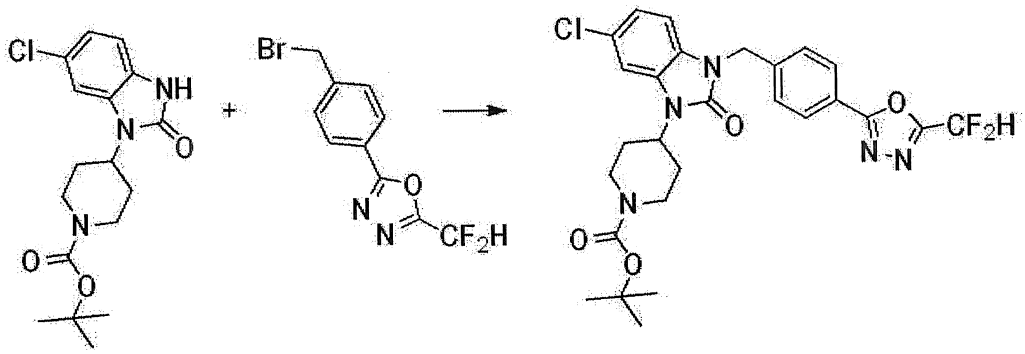


5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 97, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,434 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và oxetan-3-on (0,047 g, 0,651 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,072 g, 64,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,78 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,64 (dt, J = 16,8, 6,4 Hz, 4H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,91 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 517,4 (M^+ + 1).

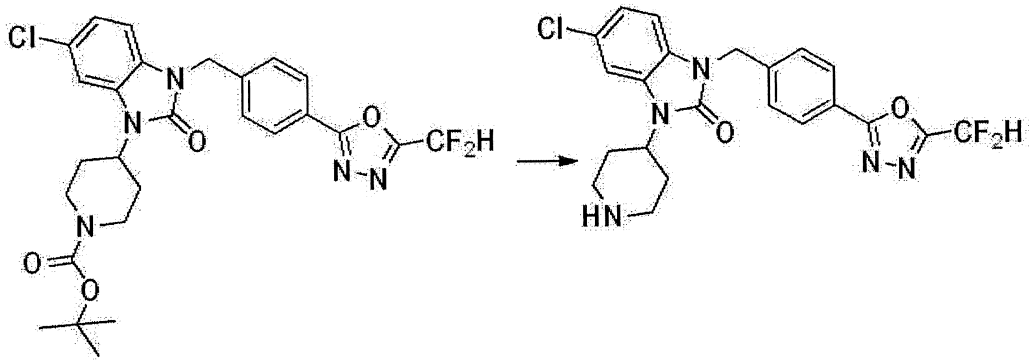
Ví dụ 99: Tổng hợp hợp chất 99: 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-clo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(6-clo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,200 g, 6,253 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 97 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,375 g, 9,380 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,350 g, 8,129 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,251 g, 64,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

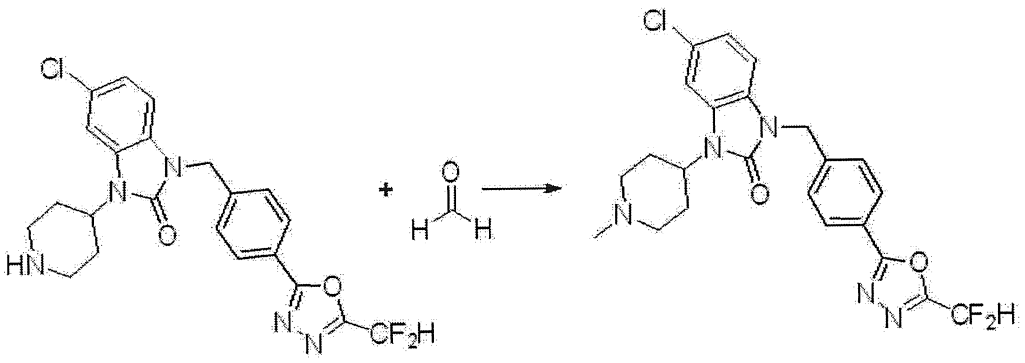
Bước 2. Tổng hợp 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(6-clo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,251 g, 4,020 mmol) được tạo

ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (3,078 ml, 40,196 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,746 g, 94,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 99



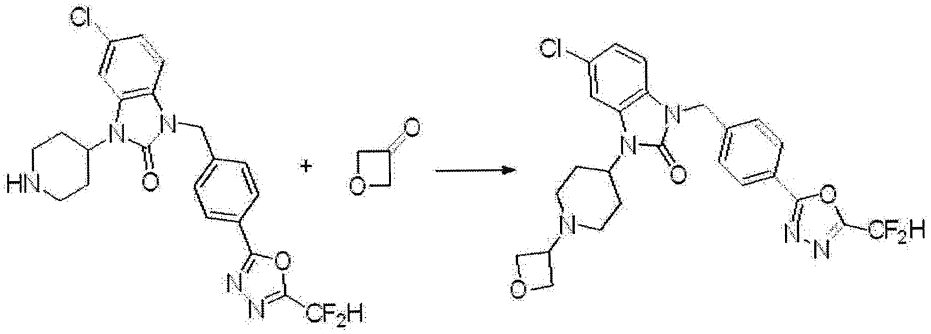
5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,435 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và formaldehit (0,020 g, 0,652 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 49,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,03 - 3,01 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H),

2,34 (s, 3H), 2,15 (td, J = 12,0, 2,1 Hz, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 474,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 100: Tổng hợp hợp chất 100: 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 100

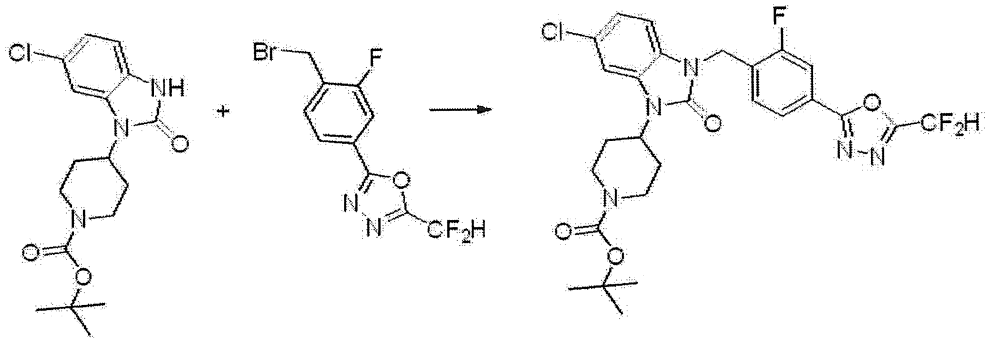


5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 99, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,435 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,217 mmol) và oxetan-3-on (0,047 g, 0,652 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,052 g, 46,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (dt, J = 16,8, 6,4 Hz, 4H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 2,92 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,88 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 516,5 ($M^+ + 1$).

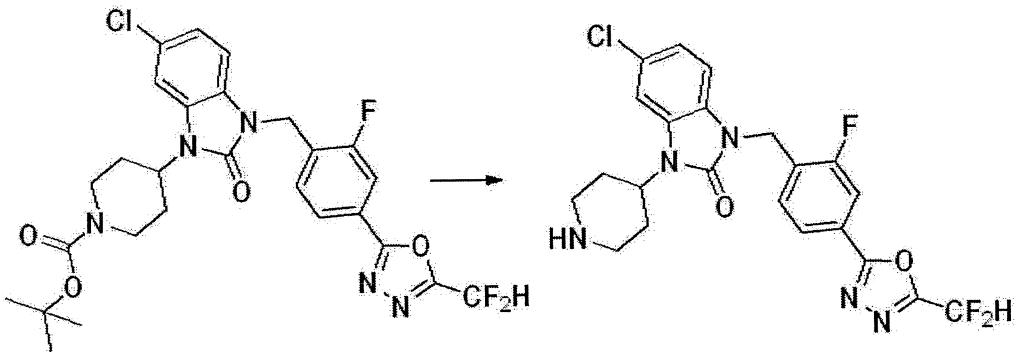
Ví dụ 101: Tổng hợp hợp chất 101: 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-clo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(6-clo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,200 g, 6,253 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 97 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,375 g, 9,380 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,496 g, 8,129 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,693 g, 74,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

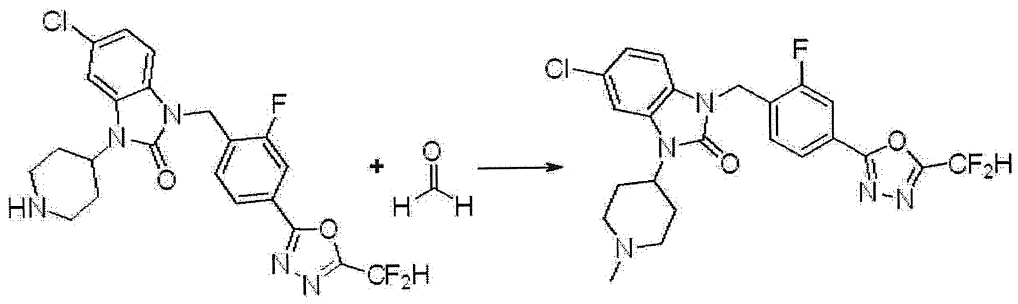
Bước 2. Tổng hợp 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(6-clo-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,693 g, 4,659 mmol)

được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (3,568 ml, 46,593 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,155 g, 96,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 101

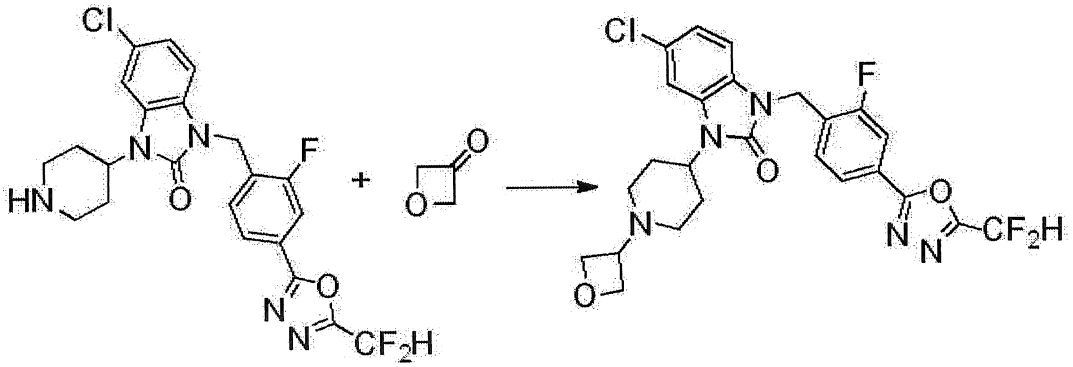


5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,209 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,089 g, 0,419 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,209 mmol) và formaldehit (0,019 g, 0,628 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,058 g, 56,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (td, J = 11,9, 1,9 Hz, 2H), 1,82 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 492,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 102: Tổng hợp hợp chất 102: 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 102

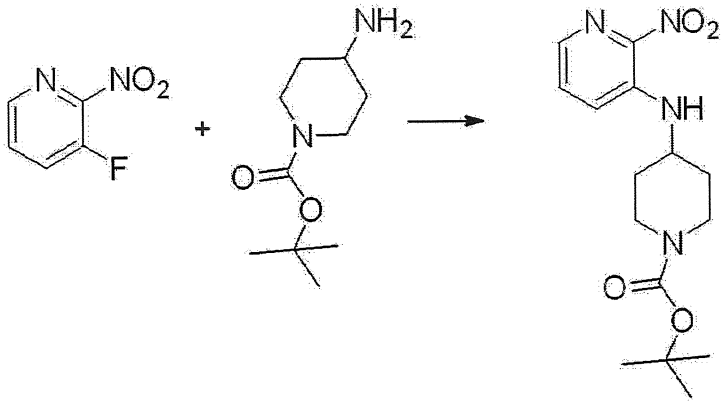


5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,209 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 101, natri triaxetoxybohydrua (0,089 g, 0,419 mmol), axit axetic (0,012 ml, 0,209 mmol) và oxetan-3-on (0,045 g, 0,628 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,083 g, 74,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,77 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (dt, J = 17,0, 5,9 Hz, 4H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 2,91 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,85 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536,3 (M^+ + 1).

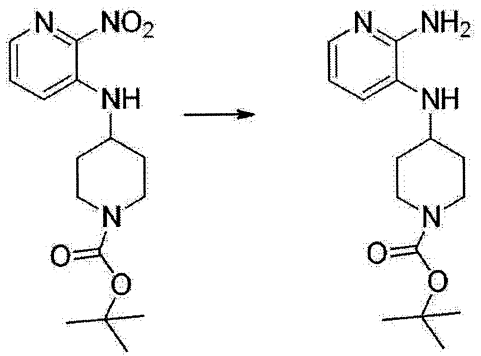
Ví dụ 103: Tổng hợp hợp chất 103: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-nitropyridin-3-yl)amin)piperidin-1-carboxylat



3-flo-2-nitropyridin (5,000 g, 35,189 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (7,400 g, 36,948 mmol), kali cacbonat (9,727 g, 70,378 mmol) và kali iotua (0,584 g, 3,519 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (300 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc giấy để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được rót vào sản phẩm cô đặc rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (11,450 g, 100,9%, chất rắn màu cam).

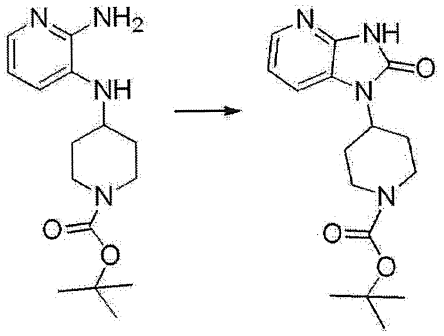
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-aminpyridin-3-yl)amin)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-nitropyridin-3-yl)amin)piperidin-1-carboxylat (11,450 g, 35,518 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Pd/C (10%, 0,840 g, 3,552 mmol) được hòa tan trong metanol (250 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm

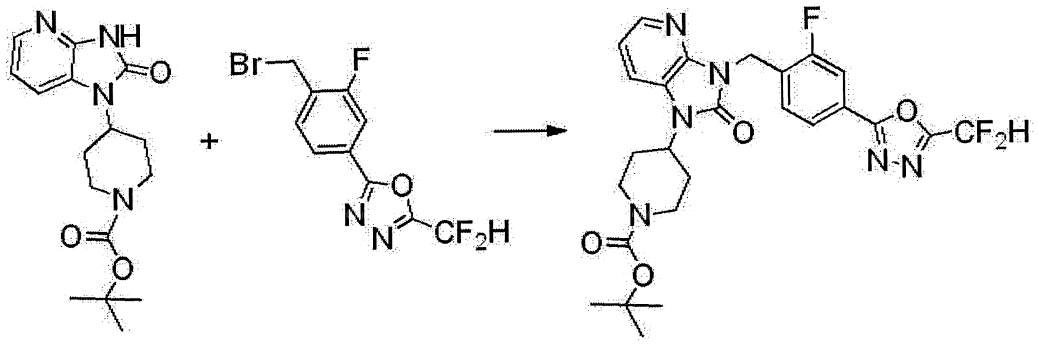
xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (9,820 g, 94,6%, chất rắn màu đen).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



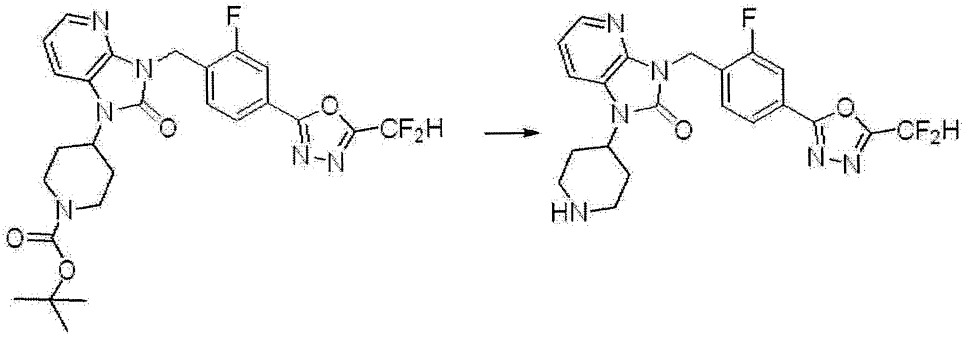
Tert-butyl 4-((2-aminpyridin-3-yl)amin)piperidin-1-carboxylat (9,820 g, 33,586 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 8,169 g, 50,380 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,770 g, 54,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



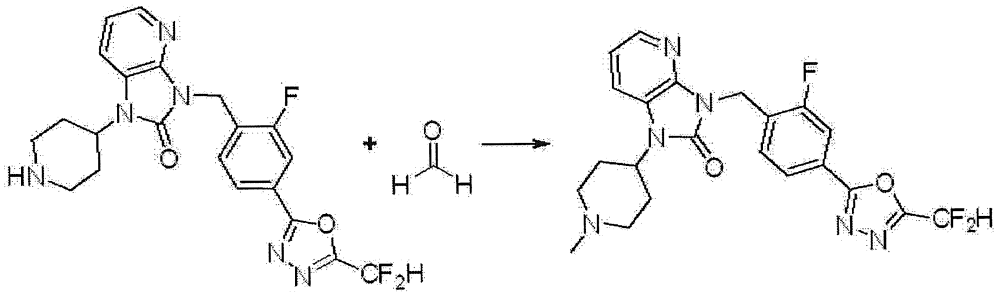
Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,900 g, 5,968 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,358 g, 8,952 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,382 g, 7,758 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,940 g, 28,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,940 g, 1,727 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (1,322 ml, 17,266 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,587 g, 76,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 103

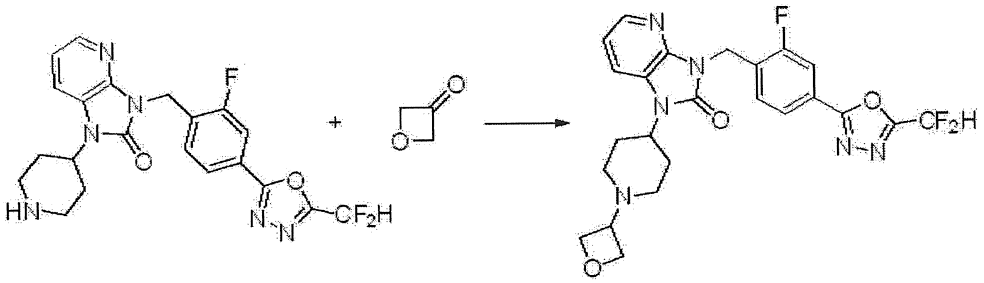


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) và formaldehit (0,020 g, 0,675 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,048 g, 46,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 3,00 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 5H), 2,14 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 104: Tổng hợp hợp chất 104: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 104

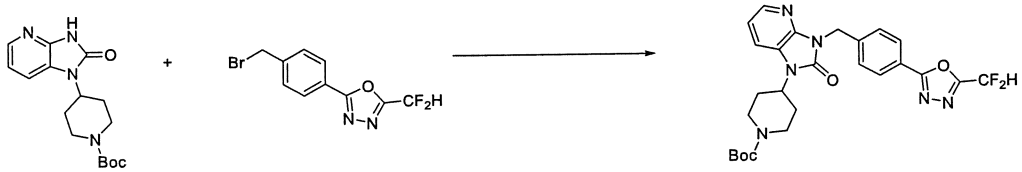


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 103, natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,450 mmol) và oxetan-3-on (0,049 g, 0,675 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,066 g, 58,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (dd, J = 5,2, 1,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,62 (dt, J = 26,4, 6,4 Hz, 4H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 2,88 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,02 - 1,97 (m, 2H), 1,87 (dd, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 105: Tổng hợp hợp chất 105: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

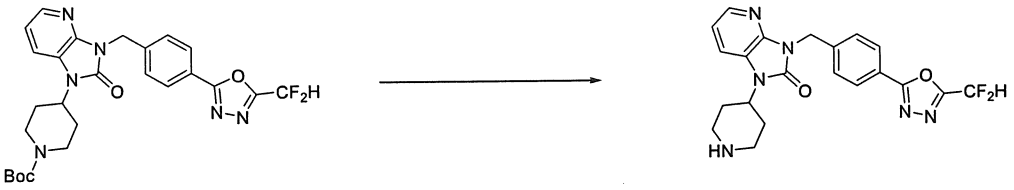
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,900 g, 5,968 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 103 được hòa tan

trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,358 g, 8,952 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,243 g, 7,758 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,125 g, 35,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on



Tert-butyl 4-(3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,125 g, 2,136 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (1,636 ml, 21,362 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,830 g, 91,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 105

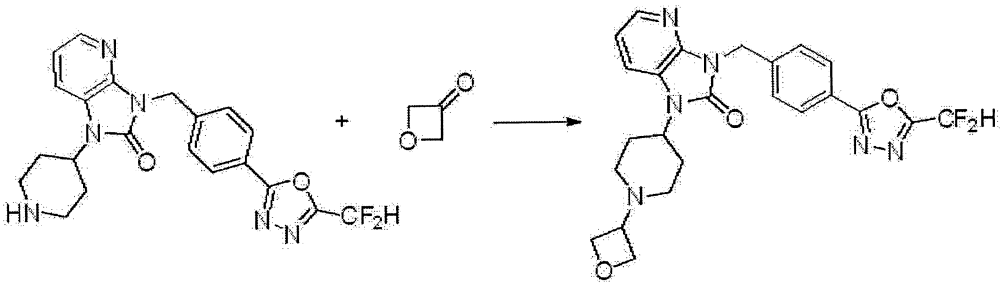


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,235 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (0,099 g, 0,469 mmol) và formaldehit (0,021 g, 0,704 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 23,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 - 8,01 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 51,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,00 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 5H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,83 (dd, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 441,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 106: Tổng hợp hợp chất 106: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 106



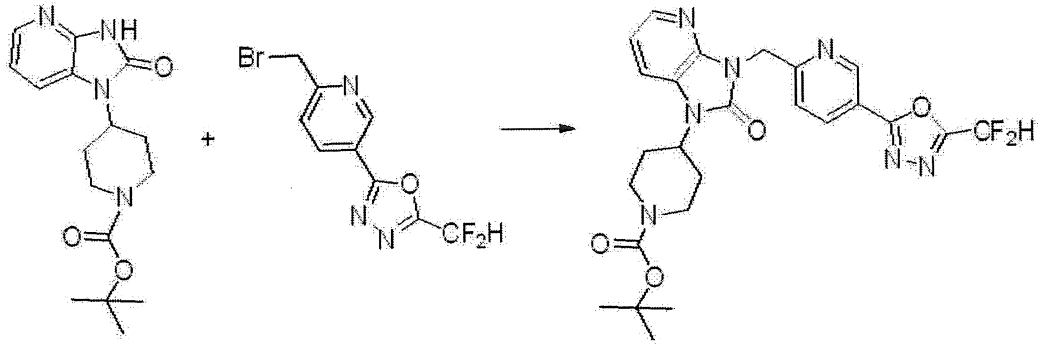
3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,235 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 105, natri triaxetoxybohydrua (0,099 g, 0,469 mmol) và oxetan-3-on (0,051 g, 0,704 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp.

Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 70,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 - 8,00 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,61 (dt, J = 26,4, 6,4 Hz, 4H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 2,87 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,85 (dd, J = 11,9, 2,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 483,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 107: Tổng hợp hợp chất 107: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

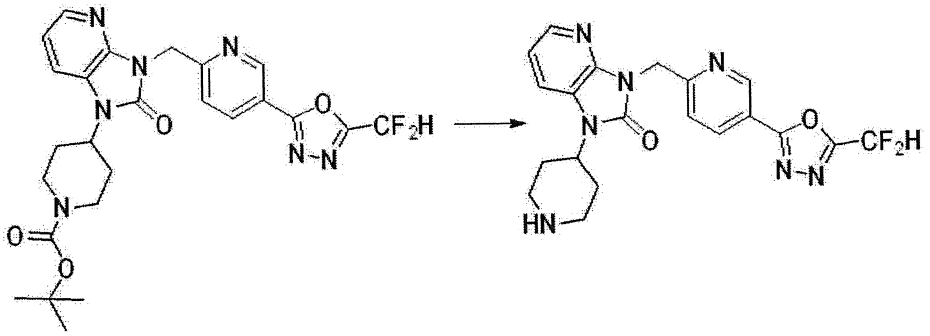
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,900 g, 6,550 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,393 g, 9,825 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,711 g, 8,515 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl

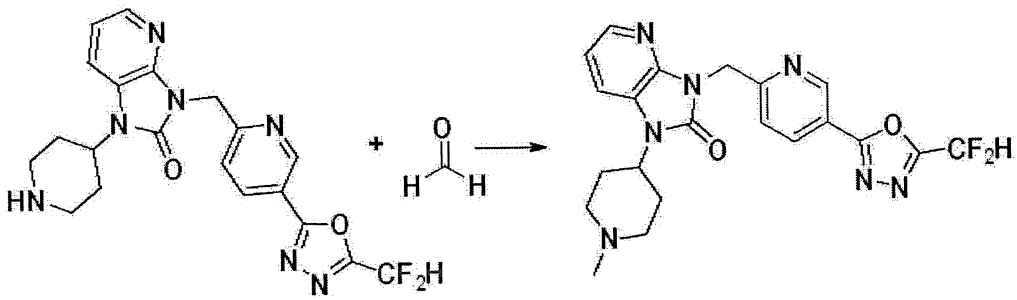
axetat/hexan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,814 g, 52,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (1,814 g, 4,244 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,325 ml, 4,244 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 24 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 24 g; metanol/diclometan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,029 g, 46,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 107



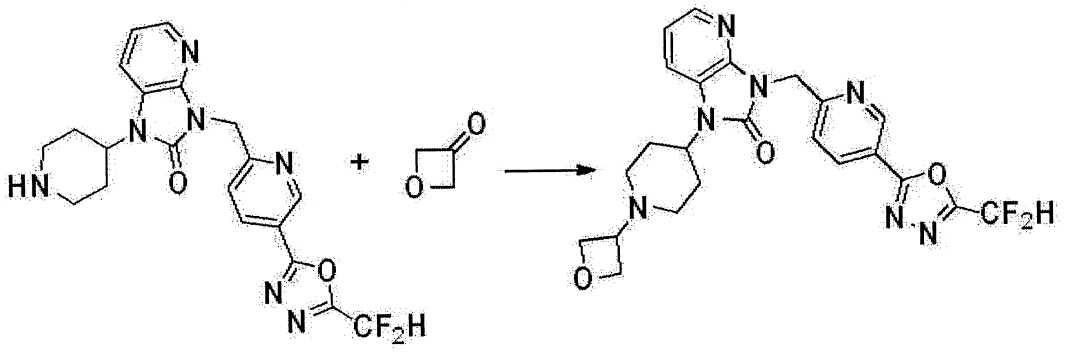
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,234 mmol) được tạo ra ở bước 2,

natri triaxetoxybohydrua (0,099 g, 0,468 mmol) và formaldehit (0,021 g, 0,702 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,031 g, 30,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 3,10 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,21 (m, 2H), 1,88 (dd, J = 12,3, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 442,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 108: Tổng hợp hợp chất 108: 3-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 108



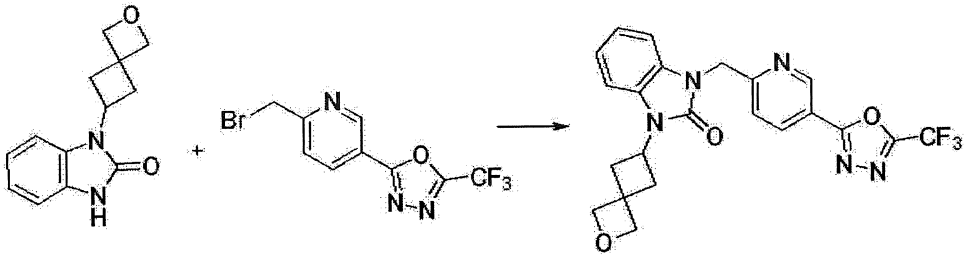
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 107, axetyl clorua (0,032 ml, 0,450 mmol) và trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để

loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 27,4%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,62 (dt, J = 23,8, 6,3 Hz, 4H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 2,88 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,02 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 484,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 109: Tổng hợp hợp chất 109: 1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-3-((5-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 109

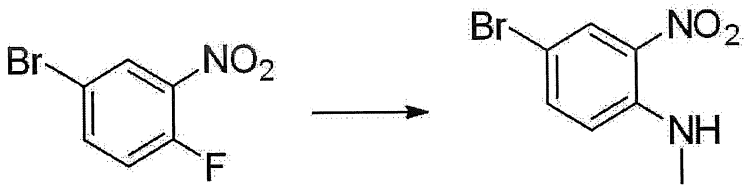


1-(2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,050 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 27 và natri hydrua (60,00%, 0,010 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, sau đó 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,074 g, 0,239 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 60 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 11,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 4H), 6,98 - 6,97 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458,3 (M^+ + H).

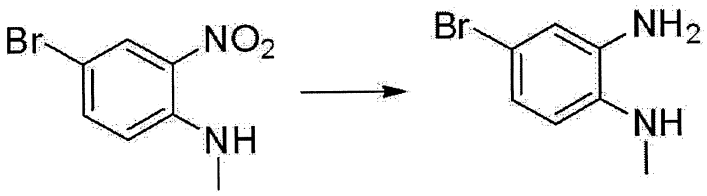
Ví dụ 110: Tổng hợp hợp chất 110: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 4-brom-N-metyl-2-nitroanilin



1-flo-2-nitro-4-(triflometyl)benzen (5,000 g, 22,727 mmol), metanamin (dung dịch 2,00 M, 13,636 ml, 27,273 mmol), kali cacbonat (6,282 g, 45,455 mmol) và kali iotua (0,377 g, 2,273 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (230 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,750 g, 90,5%) dưới dạng chất rắn màu cam.

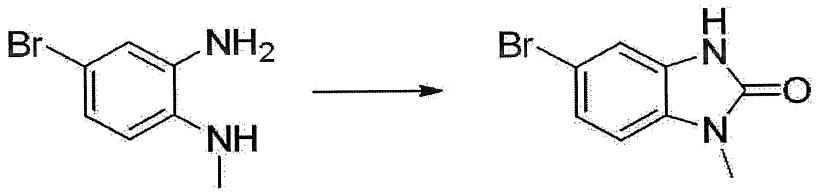
Bước 2. 4-brom-N^1-metylbenzen-1,2-diamin



4-brom-N-metyl-2-nitroanilin (4,750 g, 20,558 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Raney Ni [(0,48 g, 10% theo khối lượng (wt%)] được hòa tan trong metanol (200 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp. Tiếp đó, nước được rót vào sản phẩm cô đặc rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat

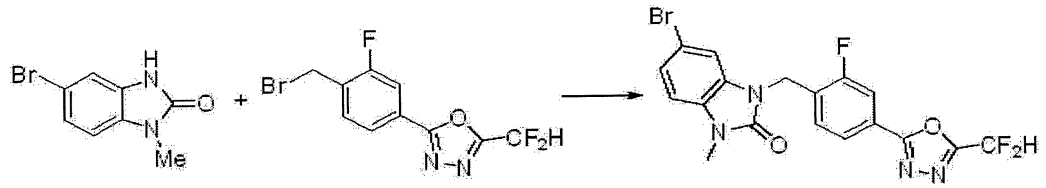
khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,980 g, 96,3%, chất lỏng màu đen).

Bước 3. Tổng hợp 5-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



4-brom-N^1-metylbenzen-1,2-diamin (3,980 g, 19,794 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 4,814 g, 29,691 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,530 g, 11,8%) dưới dạng chất rắn màu tím.

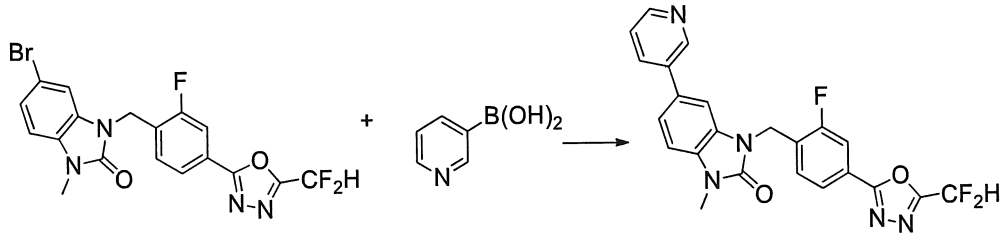
Bước 4. Tổng hợp 5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,530 g, 2,334 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,140 g, 3,501 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,932 g, 3,034 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp

đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,485 g, 45,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 110

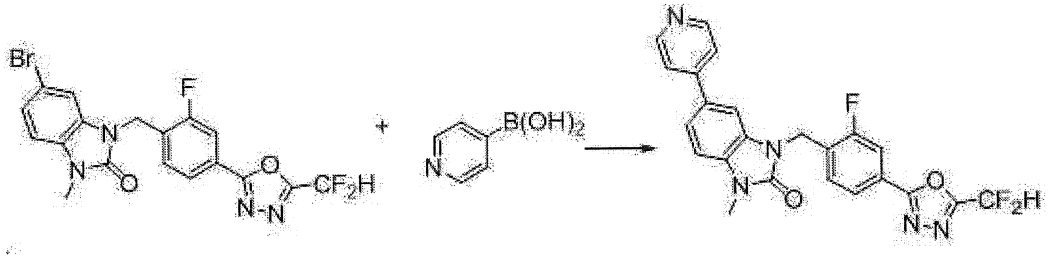


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,441 mmol) được tạo ra ở bước 4, axit pyridin-3-ylboronic (0,108 g, 0,883 mmol), natri cacbonat (0,234 g, 2,206 mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi diclometan (0,018 g, 0,022 mmol) được trộn trong 1,2-dimetoxyetan (2,3 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 33,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 7,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 451,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 111: Tổng hợp hợp chất 111: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 111

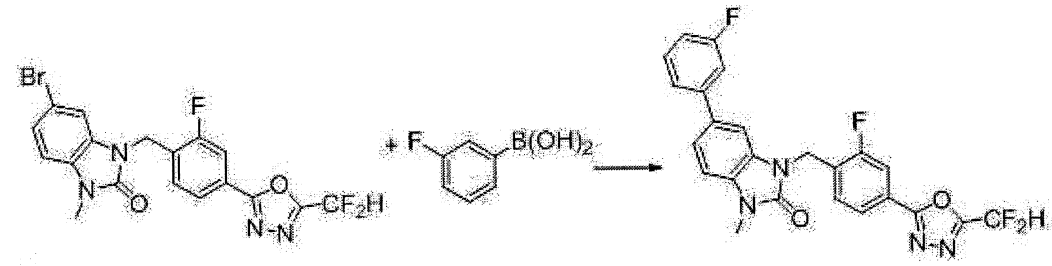


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,441 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 110, axit pyridin-4-ylboronic (0,108 g, 0,883 mmol), natri cacbonat (0,234 g, 2,206 mmol) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi diclometan (0,018 g, 0,022 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 9,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 3H), 7,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 452,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 112: Tổng hợp hợp chất 112: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(3-flophenyl)-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 112



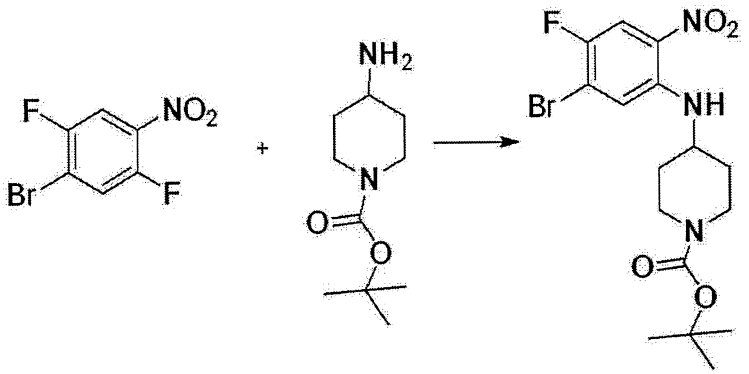
5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,441 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 110, axit (3-flophenyl)boronic (0,074 g, 0,530 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi

cacbonat (0,288 g, 0,883 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,25 ml)/nước (0,75 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,035 g, 16,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 3H), 7,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 469,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 113: Tổng hợp hợp chất 113: 5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

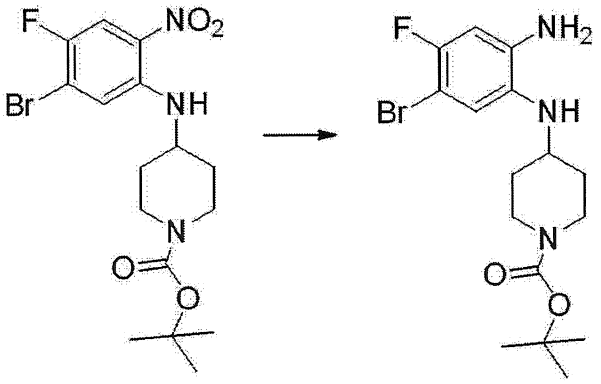
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (5,000 g, 21,009 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (5,049 g, 25,211 mmol) và kali cacbonat (5,807 g, 42,019 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa,

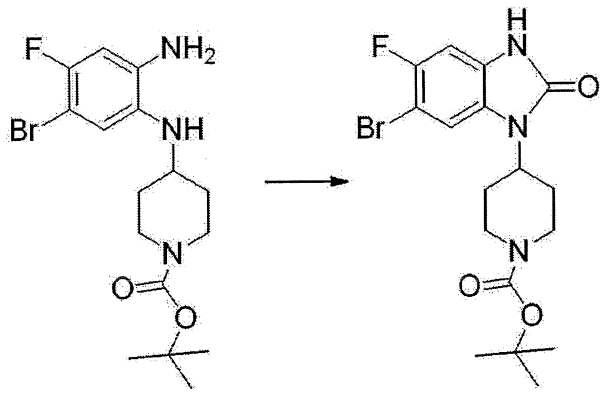
tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (6,000 g, 68,3%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



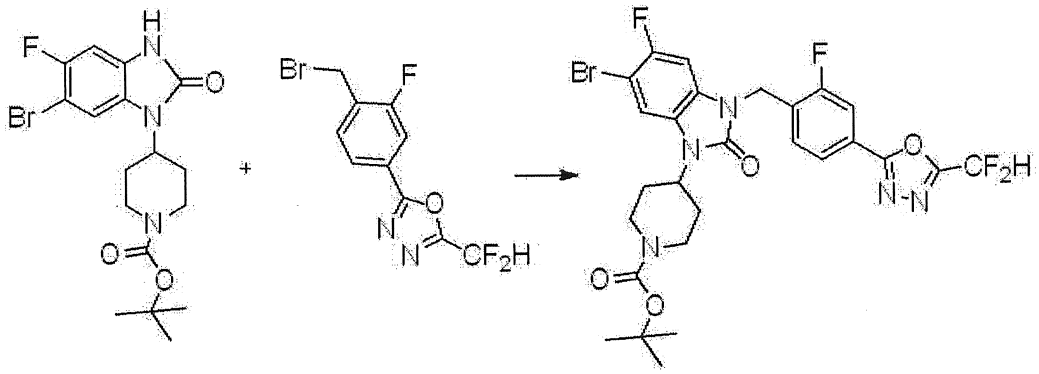
Tert-butyl 4-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (6,000 g, 14,345 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney Ni (30 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (5,560 g, 99,8%, dầu màu đen).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



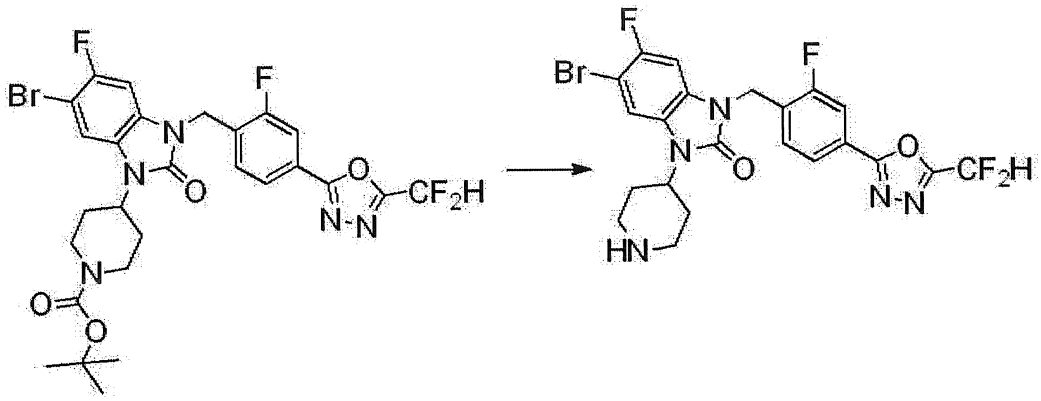
Tert-butyl 4-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (5,560 g, 14,320 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 3,483 g, 21,479 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,800 g, 64,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



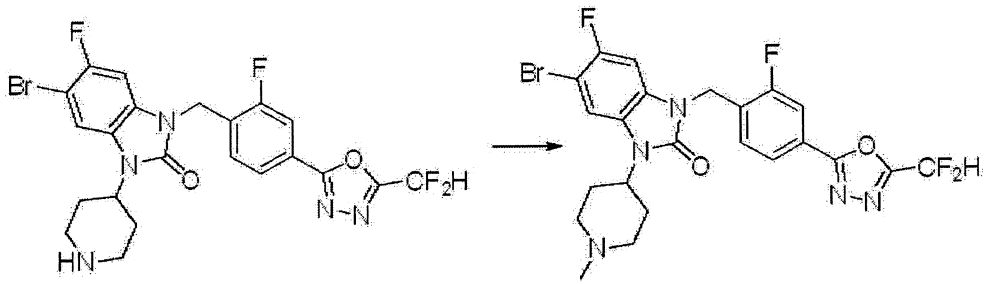
Tert-butyl 4-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,000 g, 4,828 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,290 g, 7,241 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,482 g, 4,828 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,800 g, 58,2%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp 5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(6-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,700 g, 2,654 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (2,033 ml, 26,545 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,000 g, 69,7%, dầu màu nâu).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 113



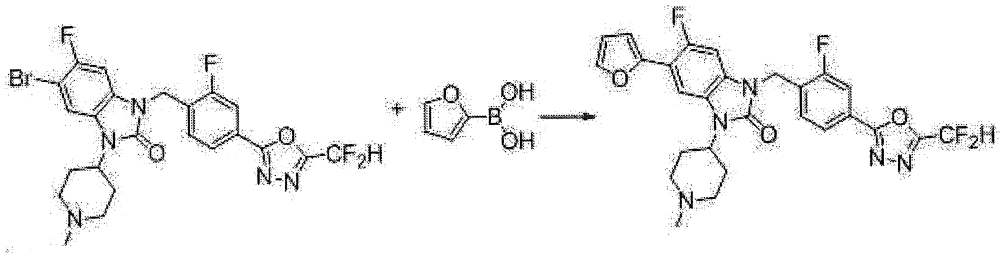
5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,000 g, 1,851 mmol) được tạo ra ở bước 5, formaldehit (0,111 g, 3,702 mmol), axit axetic (0,212 ml, 3,702 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,784 g, 3,702 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat (10 ml) và hexan (30 ml)

được đưa vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,830 g, 80,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,69 (s, 0,25H), 7,56 (s, 0,5H), 7,45 - 7,40 (m, 2,25H), 5,22 (s, 2H), 4,59 - 4,58 (m, 1H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 5H), 1,95 - 1,91 (m, 2H).

Ví dụ 114: Tổng hợp hợp chất 114: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-5-(furan-2-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 114



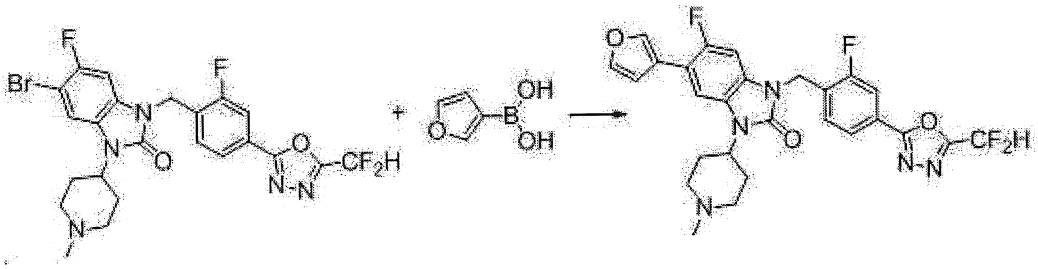
5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,271 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,061 g, 0,541 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (0,018 g, 0,027 mmol) và xesi cacbonat (0,132 g, 0,406 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 81,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,78 - 6,73 (m, 2H), 6,41 -

6,50 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 3,09 - 3,06 (m, 2H), 2,56 - 2,49 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 542,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 115: Tổng hợp hợp chất 115: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-5-(furan-3-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 115

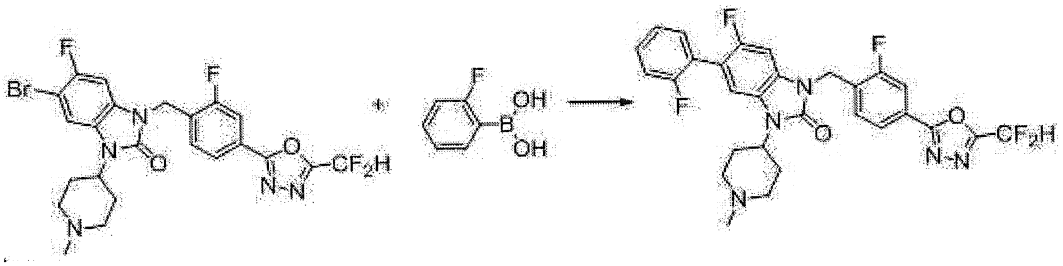


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,271 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,061 g, 0,541 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (0,018 g, 0,027 mmol) và xesi cacbonat (0,132 g, 0,406 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 88,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,82 - 7,81 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,25H), 6,79 - 6,77 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,07 - 3,04 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 - 2,18 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 542,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 116: Tổng hợp hợp chất 116: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-5-(2-flophenyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 116

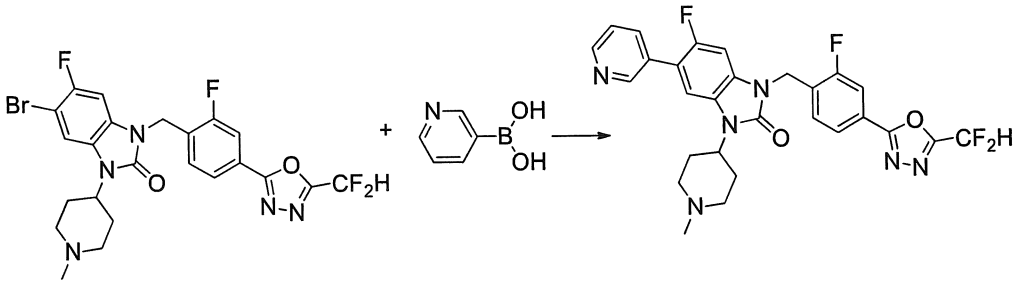


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,271 mmol), axit (2-flophenyl)boronic (0,076 g, 0,541 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (0,018 g, 0,027 mmol) và xesi cacbonat (0,132 g, 0,406 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 71,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 0,25H), 5,20 (s, 2H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 3,04 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 570,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 117: Tổng hợp hợp chất 117: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 117

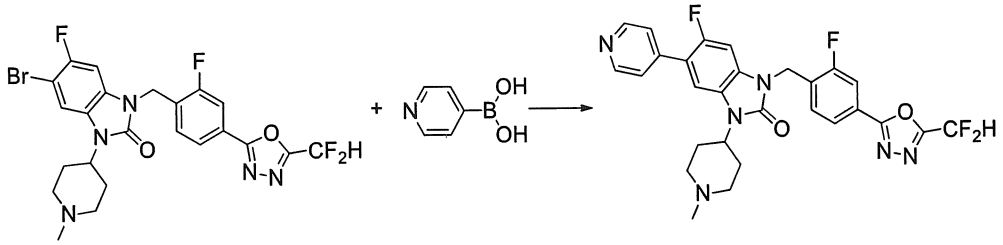


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,271 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,067 g, 0,541 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (0,018 g, 0,027 mmol) và xesi cacbonat (0,132 g, 0,406 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 60,2%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,85 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 0,25H), 5,20 (s, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22 - 2,16 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 118: Tổng hợp hợp chất 118: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 118

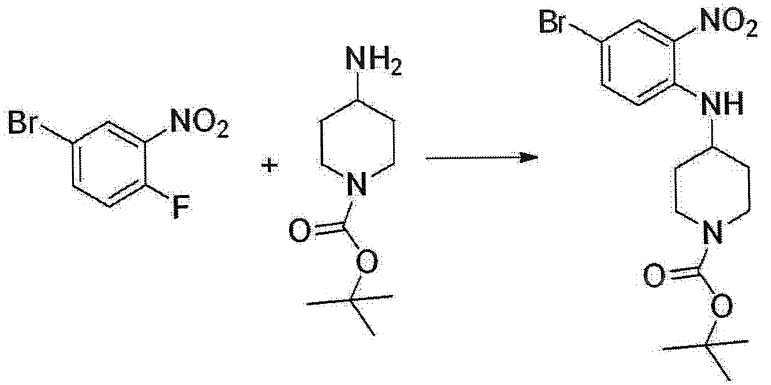


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,271 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,067 g, 0,541 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (0,018 g, 0,027 mmol) và xesi cacbonat (0,132 g, 0,406 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 66,9%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 0,25H), 5,20 (s, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,06 - 3,04 (m, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553,3 (M^+ + 1).

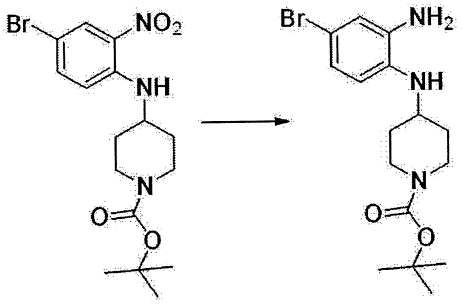
Ví dụ 119: Tổng hợp hợp chất 119: 5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((4-brom-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



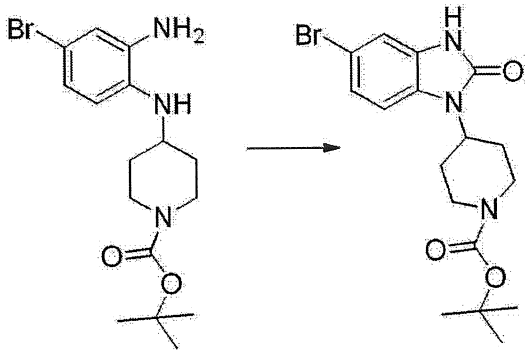
4-brom-1-flo-2-nitrobenzen (5,000 g, 22,727 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (5,007 g, 25,000 mmol), kali cacbonat (6,282 g, 45,455 mmol) và kali iotua (0,377 g, 2,273 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (300 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (9,000 g, 98,9%, chất rắn màu cam).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-4-bromphenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



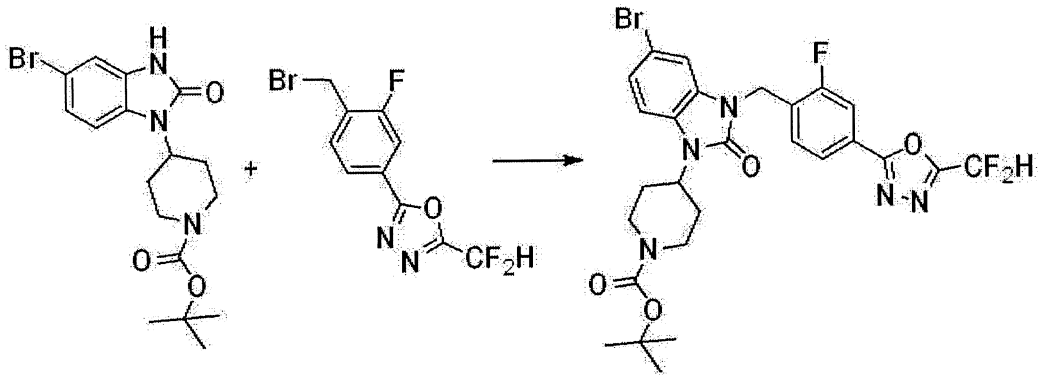
Tert-butyl 4-((4-brom-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (11,000 g, 27,481 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Raney nickel (1,1 g, 10 wt%) được hòa tan trong metanol (250 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (9,580 g, 94,1%, chất rắn màu đỏ).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-brom-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-amin-4-bromphenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (9,580 g, 25,872 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 5,873 g, 36,220 mmol) được hòa tan trong diclometan (200 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 65°C trong 3 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (7,090 g, 69,2%) dưới dạng chất rắn màu hồng.

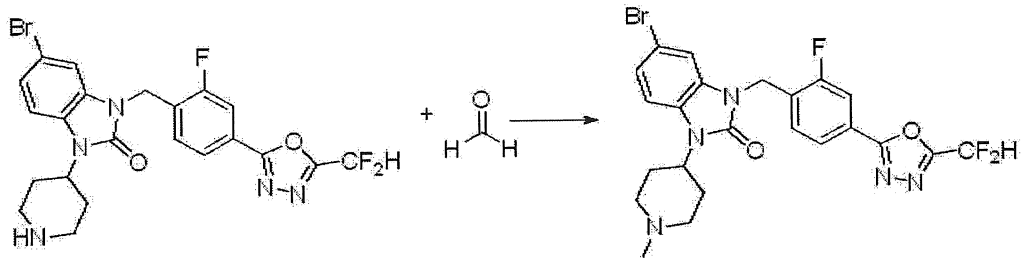
Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-brom-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,300 g, 5,804 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,348 g, 8,706 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút.

2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,317 g, 7,545 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,415 g, 94,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 119



Tert-butyl 4-(5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat được tạo ra ở bước 4 được sử dụng để thực hiện phản ứng khử nhóm bảo vệ theo cách cơ bản giống như được trình bày trong bước 5 của Ví dụ 113 so as để thu được 5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on.

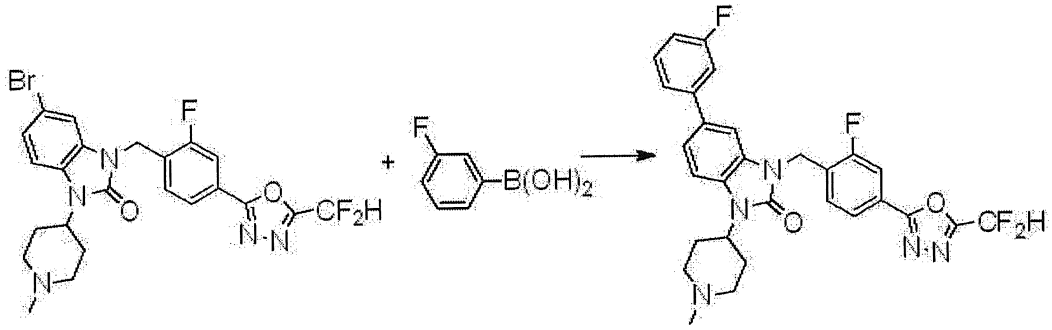
Tiếp đó, 5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (2,072 g, 3,966 mmol), natri triaxetoxybohydrua (1,681 g, 7,932 mmol) và formaldehit (0,357 g, 11,898 mmol) được hòa tan trong diclometan (40 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,362 g, 17,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,02 (d, J

= 11,8 Hz, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (td, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 538,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 120: Tổng hợp hợp chất 120: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(3-flophenyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 120

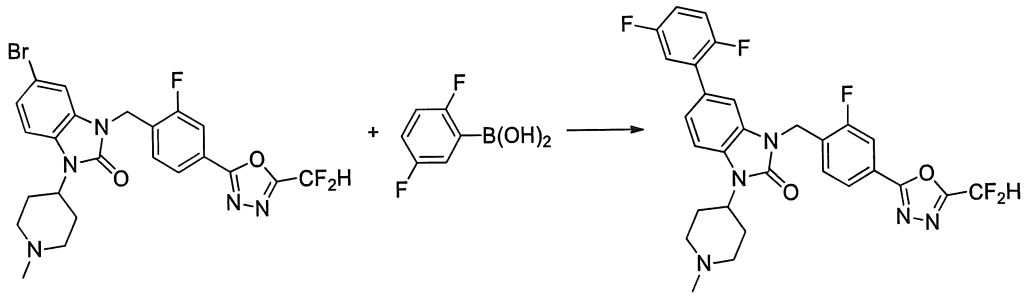


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,280 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 119, axit (3-flophenyl)boronic (0,047 g, 0,336 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,559 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,074 g, 48,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 7,19 (dt, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,90 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 3,06 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,87 (dd, *J* = 11,9, 2,5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 551,9 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 121: Tổng hợp hợp chất 121: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(2,5-diflophenyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 121

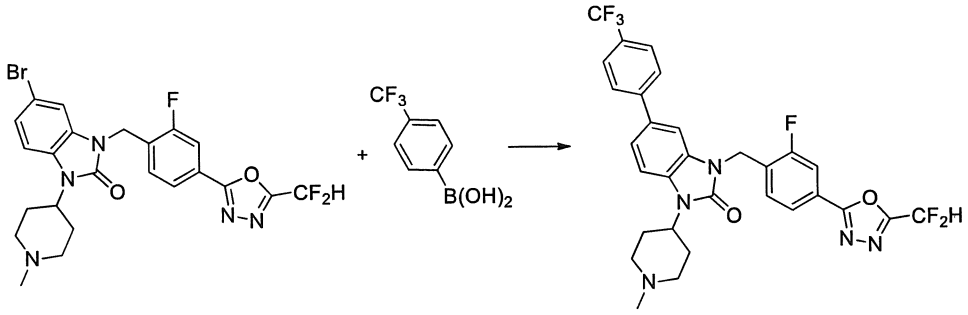


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,224 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 119, axit (2,5-diflophenyl)boronic (0,042 g, 0,268 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,146 g, 0,447 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 24,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 3,05 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,87 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 570,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 122: Tổng hợp hợp chất 122: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 122

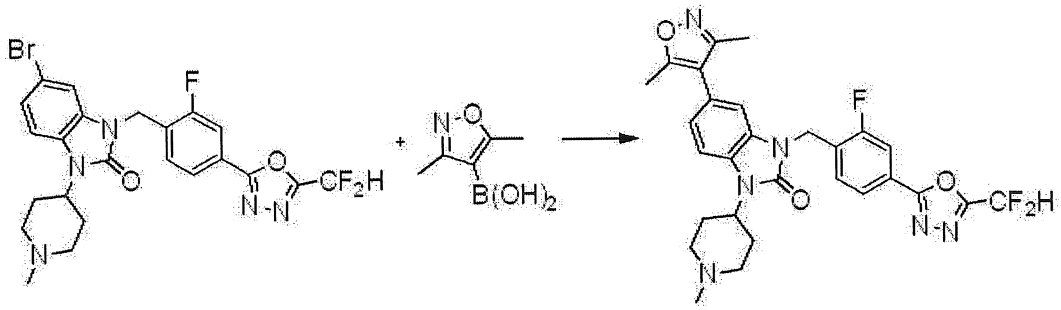


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,224 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 119, axit (4-(triflometyl)phenyl)boronic (0,051 g, 0,268 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,146 g, 0,447 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 24,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 4H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 3,12 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 2,61 - 2,20 (m, 5H), 1,89 (d, J = 10,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 602,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 123: Tổng hợp hợp chất 123: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(2,5-diflophenyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 123

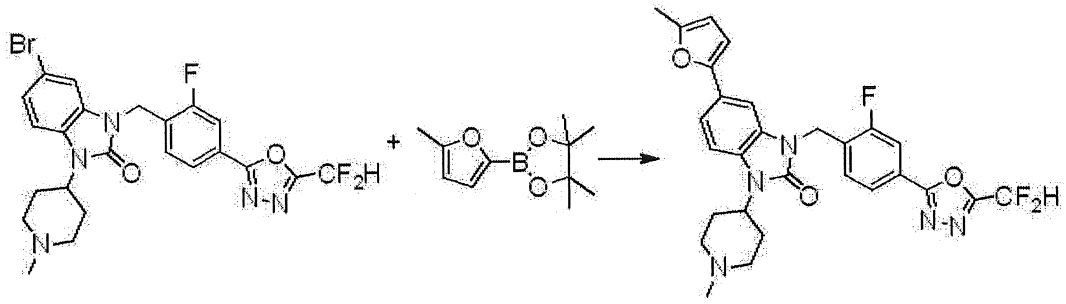


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,224 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 119, axit (2,5-diflophenyl)boronic (0,042 g, 0,268 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,146 g, 0,447 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 24,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 3,05 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22 - 2,16 (m, 5H), 1,87 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554,2 (M^+ + 2).

Ví dụ 124: Tổng hợp hợp chất 124: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(5-metylfuran-2-yl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 124

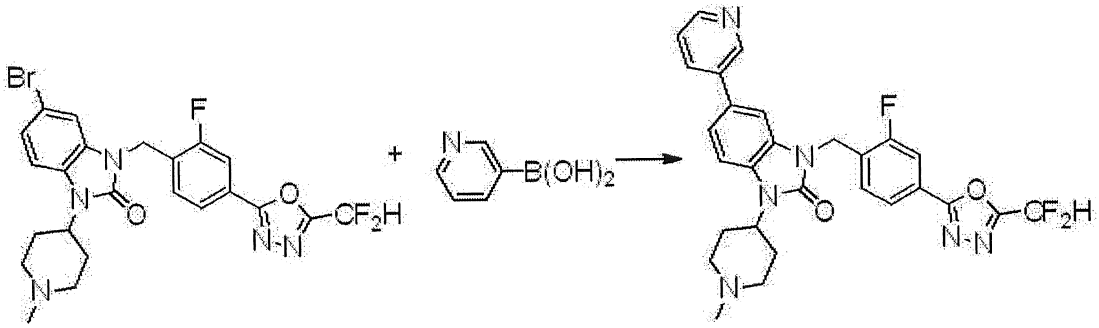


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,224 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 119, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,056 g, 0,268 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,146 g, 0,447 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 25,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,01 - 6,00 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,04 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 - 2,15 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 538,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 125: Tổng hợp hợp chất 125: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 125

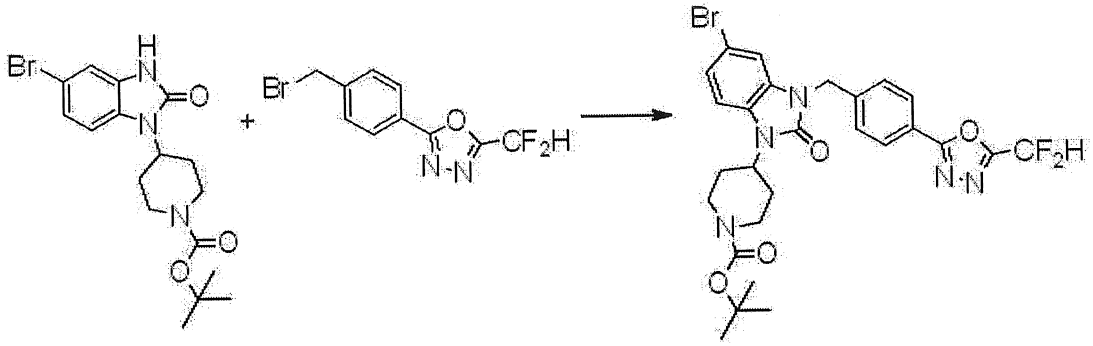


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,280 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 119, axit pyridin-3-ylboronic (0,041 g, 0,336 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,559 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,077 g, 51,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 - 8,74 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 7,9, 4,8, 0,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,03 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 2,15 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 12,0, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535,3 (M^+ + 1).

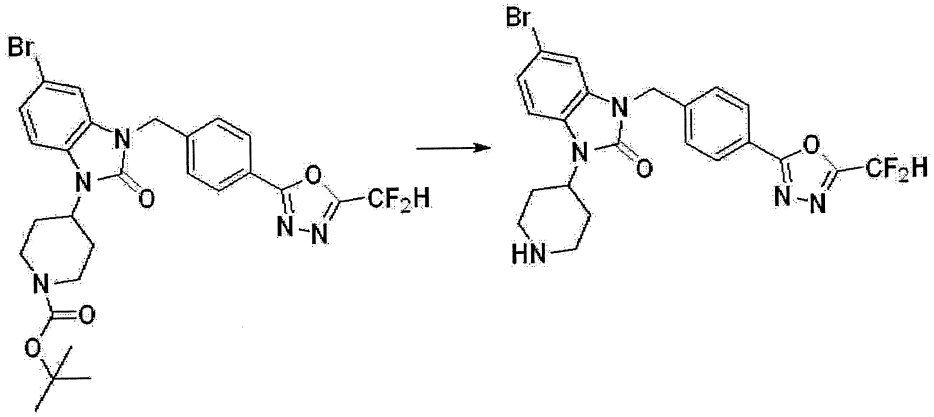
Ví dụ 126: Tổng hợp hợp chất 126: 5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-brom-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,300 g, 5,804 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 119 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,348 g, 8,706 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,181 g, 7,545 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,390 g, 96,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

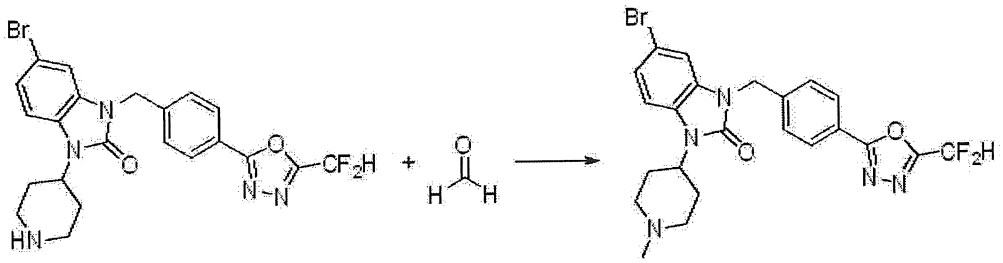
Bước 2. Tổng hợp 5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,390 g, 5,608 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (4,295 ml, 56,084 mmol) được hòa tan trong diclometan

(5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,154 g, 76,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 126

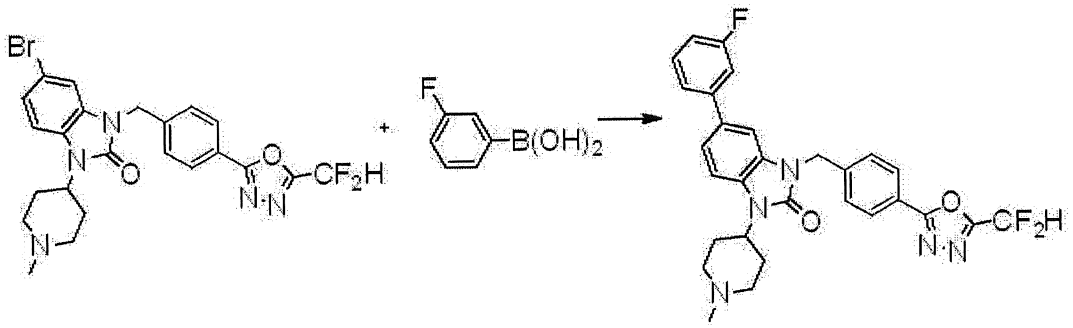


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,320 g, 2,616 mmol) được tạo ra ở bước 2, natri triaxetoxybohydrua (1,109 g, 5,233 mmol) và formaldehit (0,236 g, 7,849 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,760 g, 56,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 51,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 1,84 (dd, J = 11,9, 2,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 127: Tổng hợp hợp chất 127: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 127

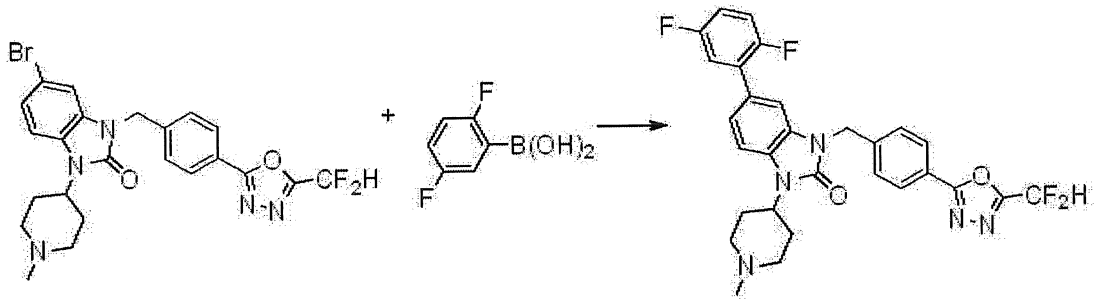


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 126, axit pyridin-3-ylboronic (0,034 g, 0,278 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,463 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 50,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 - 7,12 (m, 5H), 7,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,88 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 3,05 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,88 (dd, J = 11,9, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 128: Tổng hợp hợp chất 128: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-(3-flophenyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 128

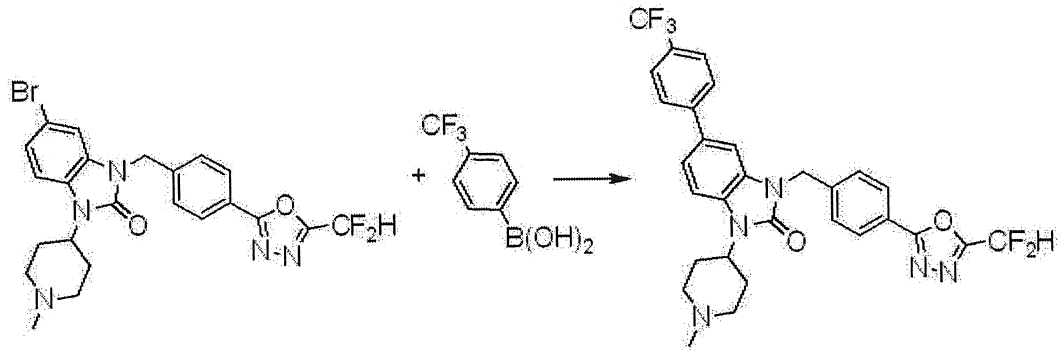


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 126, axit (3-flophenyl)boronic (0,039 g, 0,278 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,463 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,081 g, 65,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,07 - 6,75 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 3,03 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 1,87 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 129: Tổng hợp hợp chất 129: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-(2,5-diflophenyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 129

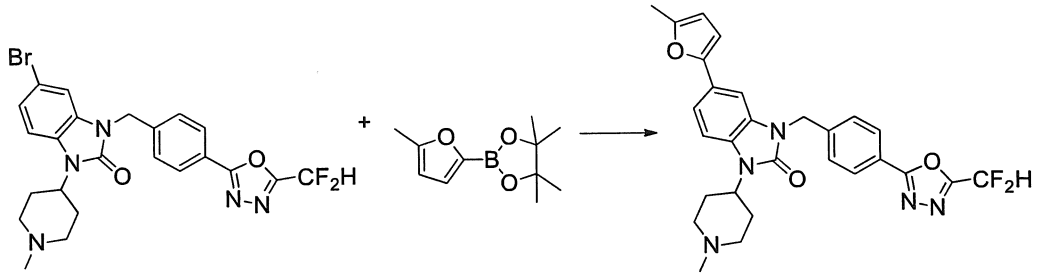


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 126, axit (2,5-diflophenyl)boronic (0,044 g, 0,278 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,463 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,096 g, 75,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 3,07 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 584,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 130: Tổng hợp hợp chất 130: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(4-(triflometyl)phenyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 130

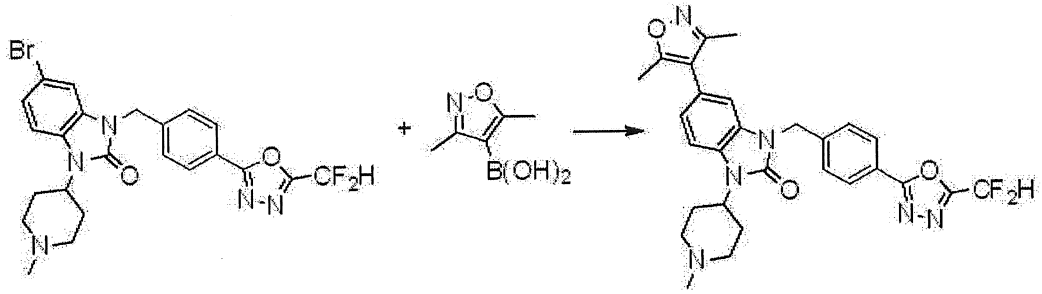


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 126, axit (4-(triflometyl)phenyl)boronic (0,053 g, 0,278 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,463 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,081 g, 60,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 - 2,13 (m, 2H), 1,85 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 131: Tổng hợp hợp chất 131: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-(3,5-dimetylisooxazol-4-yl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 131

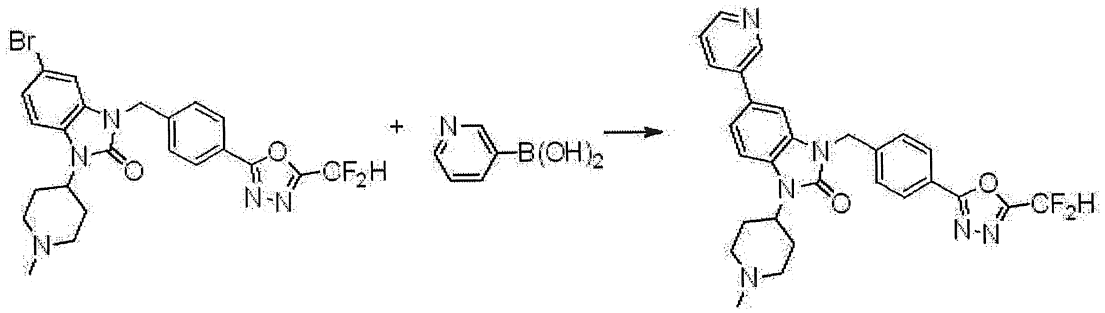


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 126, axit (3,5-dimetylisooxazol-4-yl)boronic (0,039 g, 0,278 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,463 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 54,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,76 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,03 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,87 (dd, J = 11,9, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 132: Tổng hợp hợp chất 132: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 132

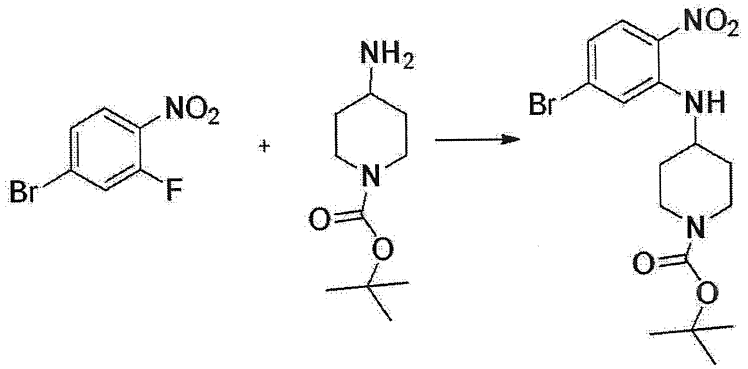


5-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 126, axit pyridin-3-ylboronic (0,034 g, 0,278 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,463 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 50,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 3,04 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,21 - 2,16 (m, 2H), 1,88 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 517,3(M^+ + 1).

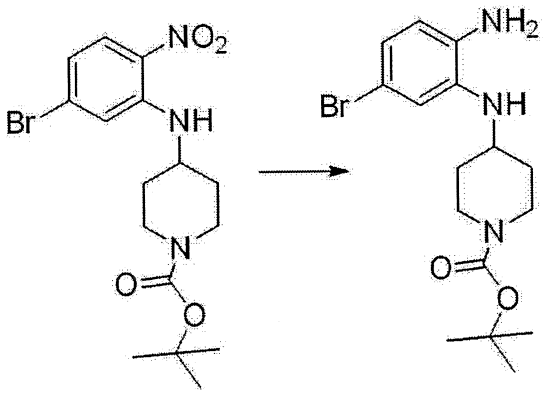
Ví dụ 133: Tổng hợp hợp chất 133: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(3-flophenyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((5-brom-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



4-brom-2-flo-1-nitrobenzen (5,000 g, 22,727 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (4,552 g, 22,727 mmol) và kali cacbonat (6,282 g, 45,455 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 4 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (8,800 g, 96,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

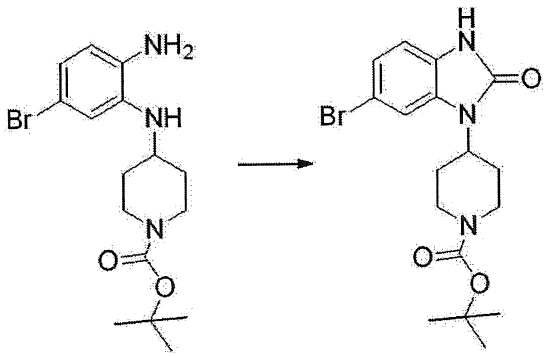
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-5-bromphenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((5-brom-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (8,800 g, 21,985 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong etanol (200 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel (800 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở

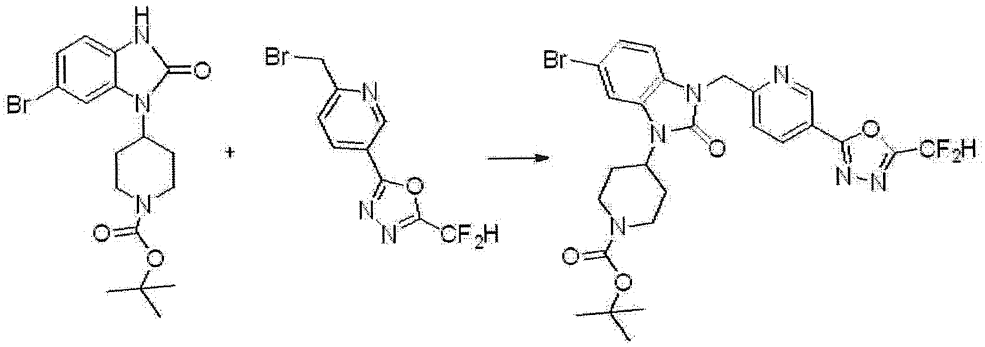
cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (7,440 g, 91,4%, chất rắn màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-brom-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



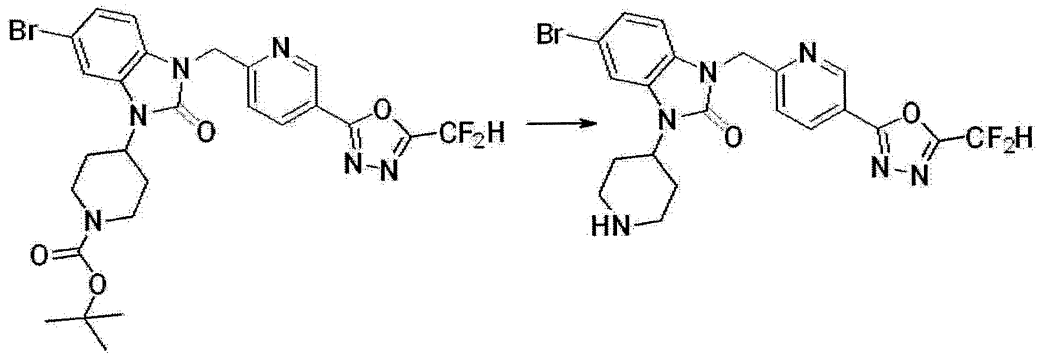
Tert-butyl 4-((2-amin-5-bromphenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (7,440 g, 20,092 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 3,584 g, 22,102 mmol) được trộn trong diclometan (200 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,460 g, 68,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(6-brom-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,000 g, 7,570 mmol) được tạo ra ở bước 3 và natri hydrua (60,00%, 0,333 g, 8,327 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở 0°C, sau đó 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,415 g, 8,327 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,450 g, 75,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

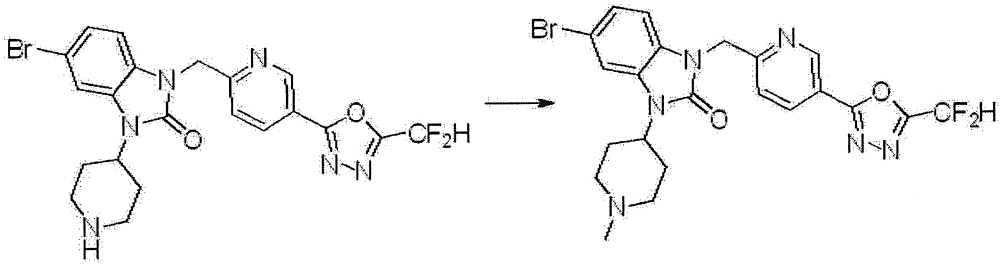
Bước 5. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,450 g, 5,698 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (2,618 ml, 34,190 mmol) được hòa tan trong diclometan (40 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở

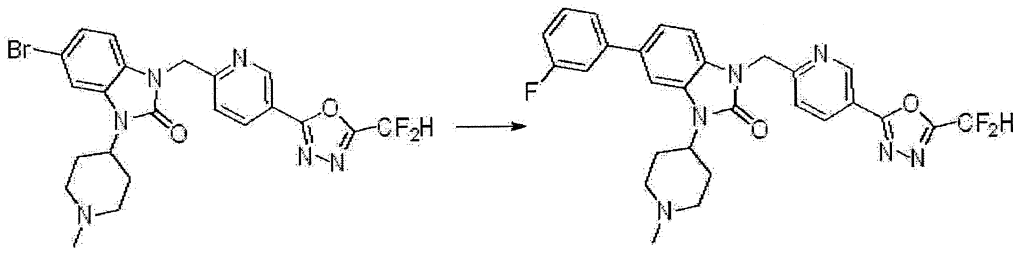
cùng nhiệt độ trong 7 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,300 g, 79,9%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 6. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (2,300 g, 4,552 mmol) được tạo ra ở bước 5 và natri triaxetoxybohydrua (1,929 g, 9,103 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,513 ml, 6,827 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,000 g, 84,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 133

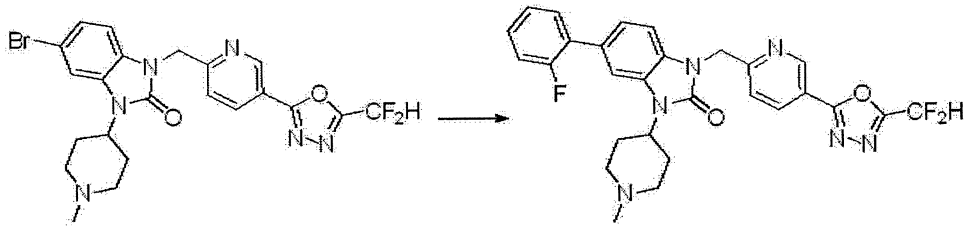


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,289 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit (3-flophenyl)boronic (0,048 g, 0,347 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,282 g, 0,866 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 11,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 3,10 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 10,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535,3 (M^+ + H).

Ví dụ 134: Tổng hợp hợp chất 134: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(2-flophenyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 134



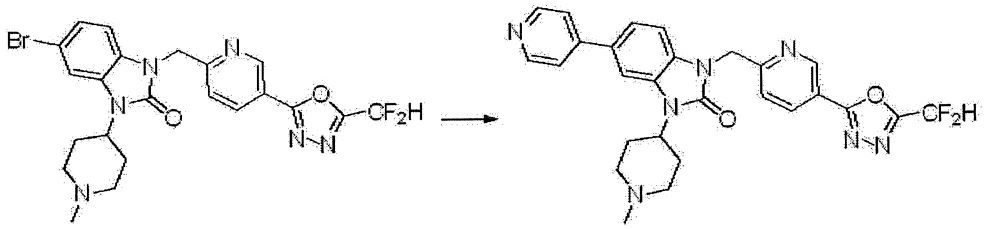
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,289 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 133, axit (2-flophenyl)boronic (0,048 g, 0,347 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g,

0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,282 g, 0,866 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 16,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,07 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 - 2,18 (m, 2H), 1,91 (d, J = 10,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535,4 (M^+ + H).

Ví dụ 135: Tổng hợp hợp chất 135: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 135



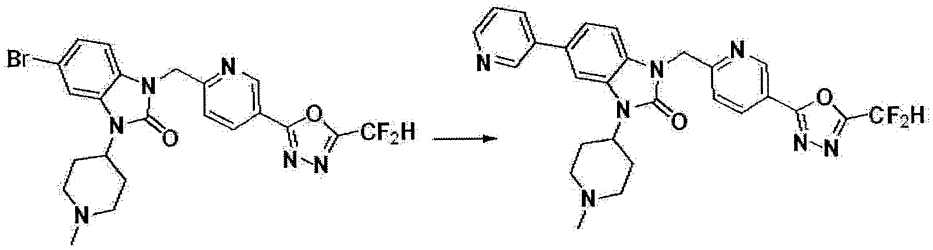
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,289 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 133, axit pyridin-4-ylboronic (0,043 g, 0,347 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,282 g, 0,866 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt

độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 7,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (brs, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,13 - 6,82 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,54 - 4,53 (m, 1H), 3,13 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 2,62 (brs, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,30 - 2,29 (m, 2H), 1,94 (d, J = 10,6 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518,3 (M^+ + H).

Ví dụ 136: Tổng hợp hợp chất 136: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 136



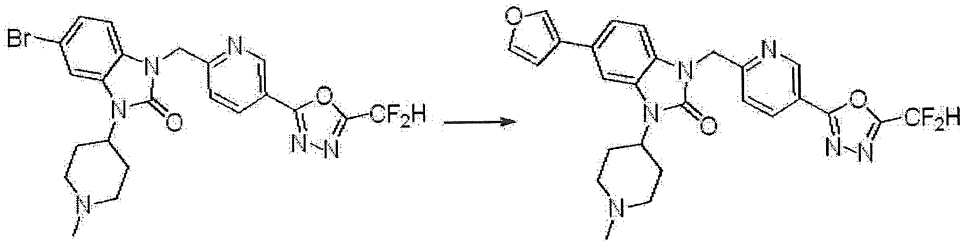
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,289 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 133, axit pyridin-3-ylboronic (0,043 g, 0,347 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,282 g, 0,866 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được

tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 6,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,54 (brs, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 - 6,82 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,54 - 4,53 (m, 1H), 3,12 - 3,11 (m, 2H), 2,62 (brs, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29 - 2,28 (m, 2H), 1,94 (d, J = 10,5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518,4 (M^+ + H).

Ví dụ 137: Tổng hợp hợp chất 137: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(furan-3-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 137



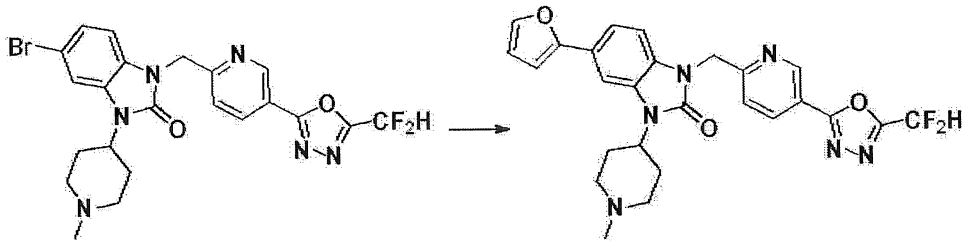
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,289 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 133, axit furan-3-ylboronic (0,039 g, 0,347 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,282 g, 0,866 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 10,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz,

1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,49 - 4,46 (m, 1H), 3,10 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,60 - 2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 10,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 507,3 (M^+ + H).

Ví dụ 138: Tổng hợp hợp chất 138: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(furan-2-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 138

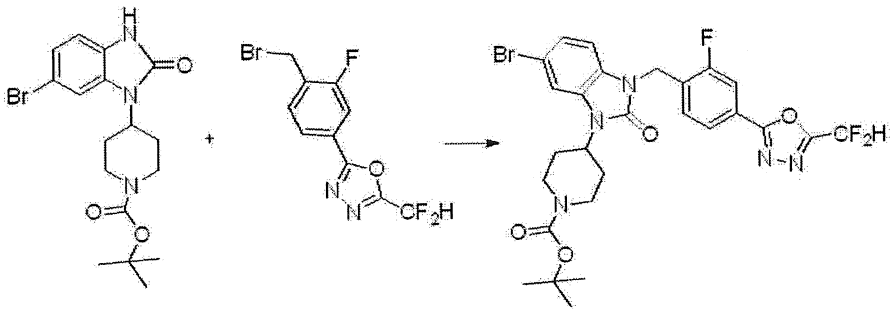


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,289 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 133, axit furan-2-ylboronic (0,039 g, 0,347 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,282 g, 0,866 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,008 g, 5,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 79,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (brs, 1H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 6,64 (brs, 1H), 6,49 - 6,48 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,50 - 4,49 (m, 1H), 3,12 - 3,11 (m, 2H), 2,61 (brs, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 - 2,25 (m, 2H), 1,92 (d, J = 11,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 507,2 (M^+ + H).

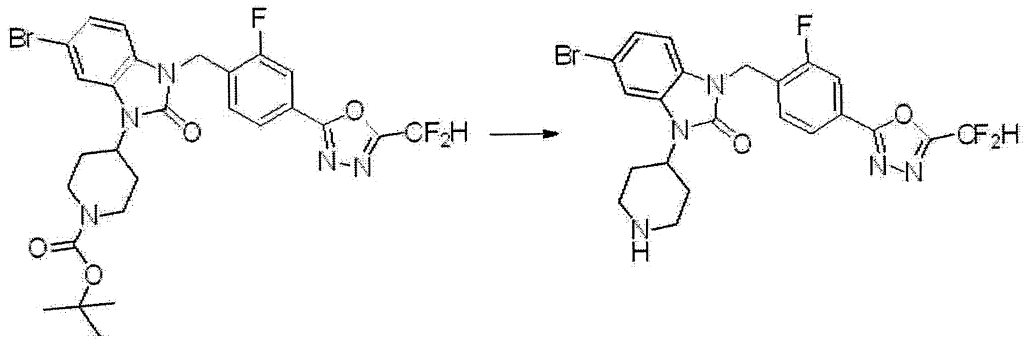
Ví dụ 139: Tổng hợp hợp chất 139: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



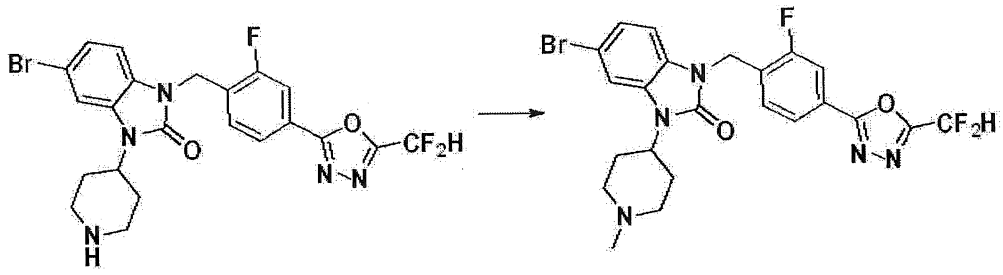
Tert-butyl 4-(6-brom-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,460 g, 6,208 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 133 và natri hydrua (60,00%, 0,273 g, 6,828 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở 0°C, sau đó 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,097 g, 6,828 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,900 g, 100,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp 5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



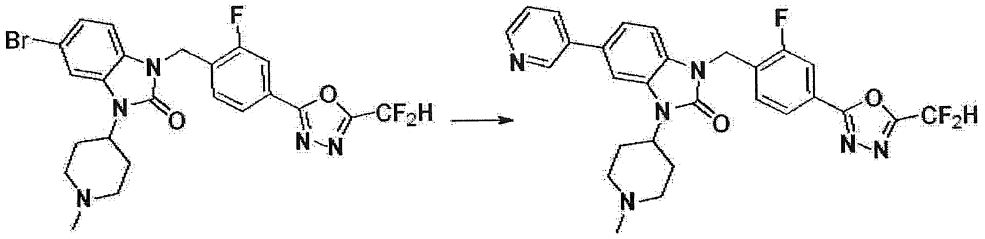
Tert-butyl 4-(6-brom-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,900 g, 6,266 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (2,399 ml, 31,328 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,080 g, 94,1%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 3. Tổng hợp 5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (3,080 g, 5,897 mmol) được tạo ra ở bước 2 và natri triaxetoxybohydrua (2,499 g, 11,793 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,665 ml, 8,845 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,840 g, 89,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 139

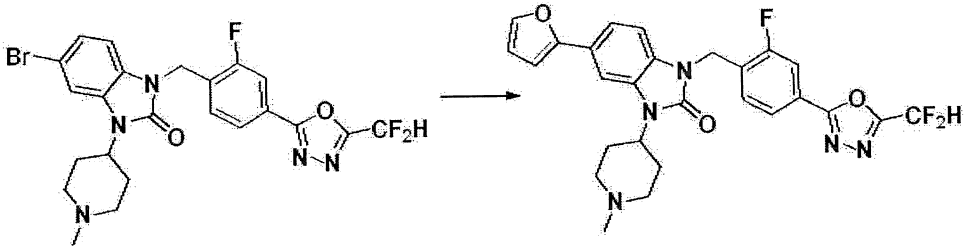


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,280 mmol) được tạo ra ở bước 3, axit pyridin-3-ylboronic (0,047 g, 0,336 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,273 g, 0,839 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,091 g, 60,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 3H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,08 - 6,80 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 3,09 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,59 - 2,57 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 - 2,24 (m, 2H), 1,91 (d, J = 12,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535,3 ($M^+ + H$).

Ví dụ 140: Tổng hợp hợp chất 140: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(furan-2-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 140

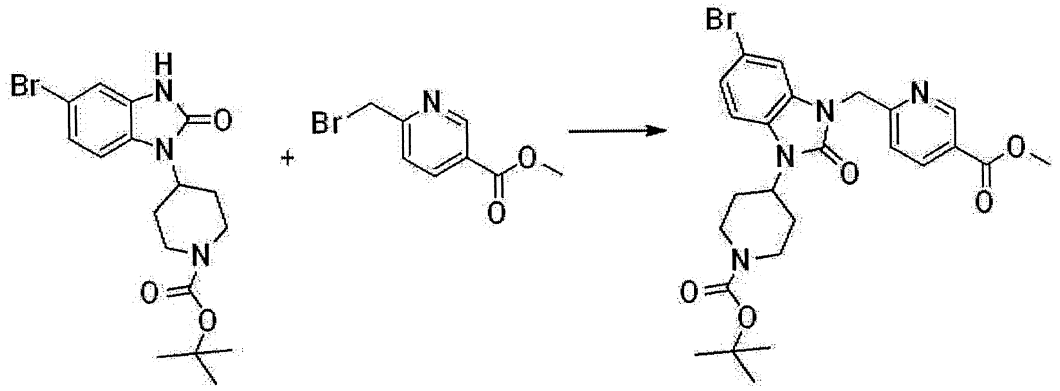


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,280 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, axit furan-2-ylboronic (0,038 g, 0,336 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,273 g, 0,839 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,106 g, 72,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 3,08 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 10,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 524,2 (M^+ + H).

Ví dụ 141: Tổng hợp hợp chất 141: 5-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

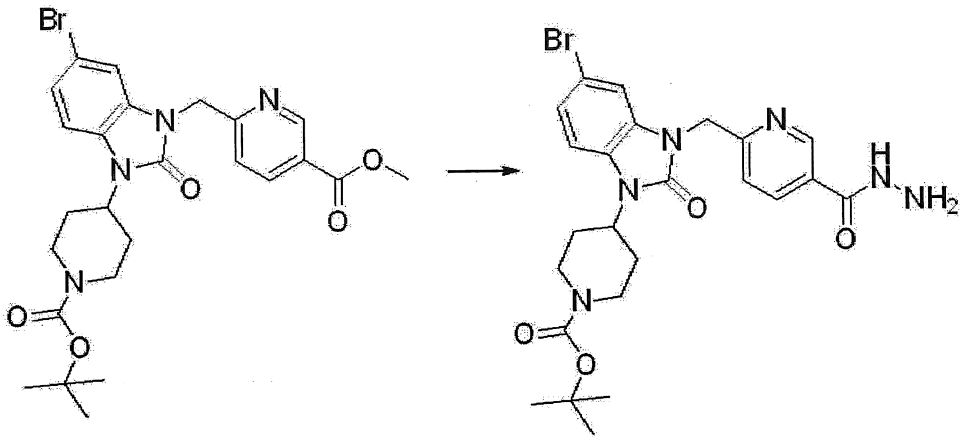
Bước 1. Tổng hợp metyl 6-((6-brom-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat



Tert-butyl 4-(5-brom-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,300 g, 5,804 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 119 được hòa tan

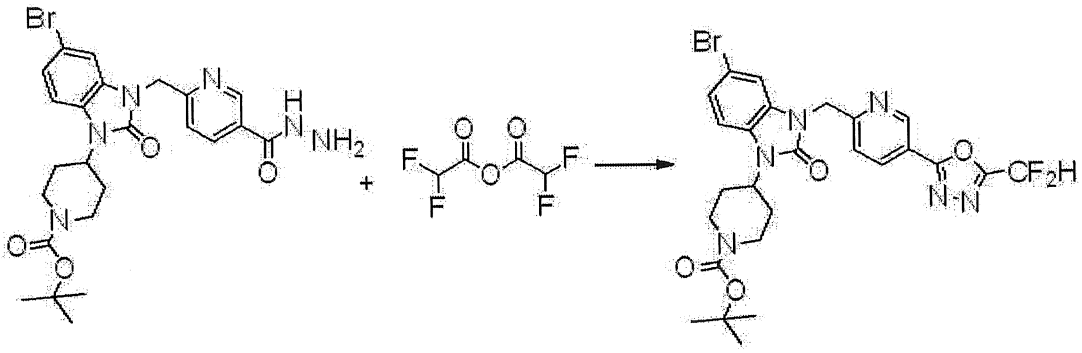
trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,348 g, 8,706 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 6-(brommetyl)nicotinat (1,736 g, 7,545 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,568 g, 81,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-brom-3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



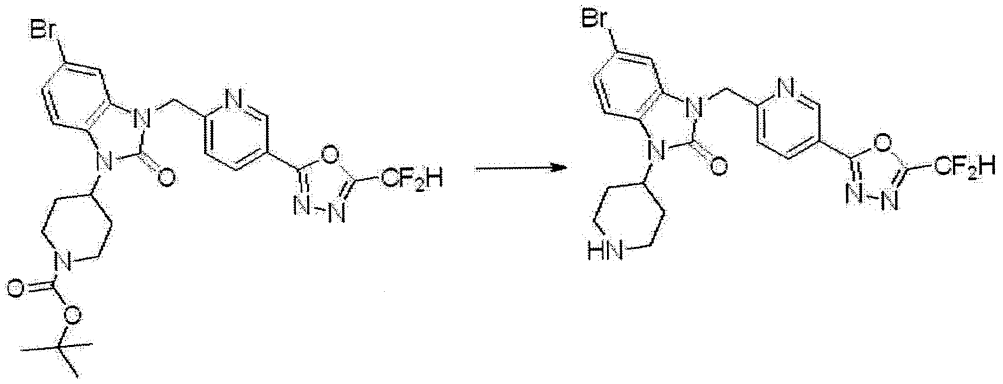
Metyl 6-((6-brom-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat (2,568 g, 4,708 mmol) được tạo ra ở bước 1 và hydrazin monohydrat (6,364 g, 127,122 mmol) được trộn trong etanol (25 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó huyền phù thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng etanol, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,680 g, 65,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Ttert-butyl 4-(5-brom-3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,680 g, 3,080 mmol) được tạo ra ở bước 2, anhydrit 2,2-difloaxetic (2,489 ml, 20,021 mmol) và imidazol (0,629 g, 9,240 mmol) được hòa tan trong diclometan (17 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,600 g, 85,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

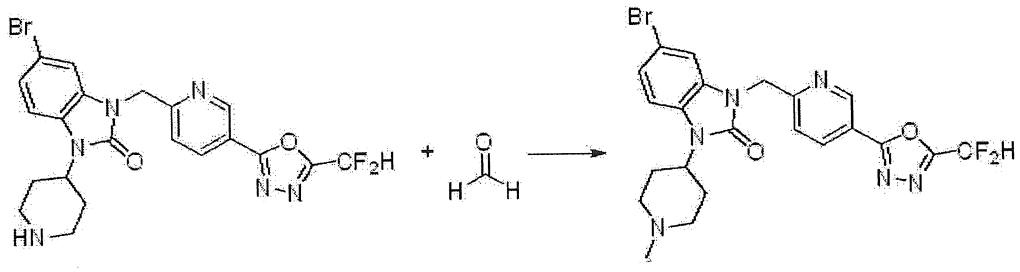
Bước 4. Tổng hợp 5-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(5-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,600 g, 2,643 mmol) được tạo ra ở bước 3 và axit trifloaxetic (2,024 ml, 26,427 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,166 g, 87,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 141

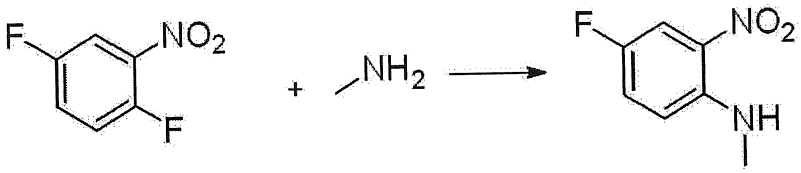


5-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,166 g, 2,307 mmol) được tạo ra ở bước 4, formaldehit (37,00%, 0,562 g, 6,922 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,978 g, 4,615 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,018 g, 85,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,55 - 2,35 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,84 (dd, J = 11,8, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519,2 (M^+ + 1).

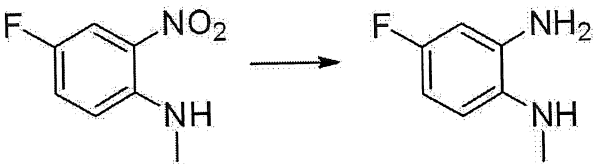
Ví dụ 142: Tổng hợp hợp chất 142: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 4-flo-N-metyl-2-nitroanilin



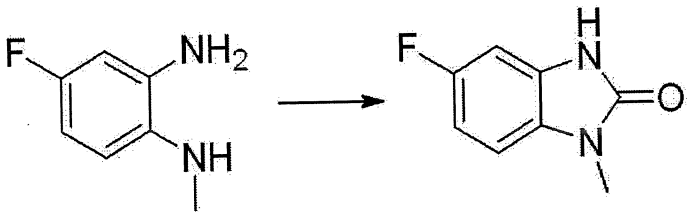
1,4-diflo-2-nitrobenzen (3,000 g, 18,857 mmol), metanamin (dung dịch 33,00%, 3,915 ml, 56,572 mmol), kali cacbonat (5,212 g, 37,715 mmol) và kali iotua (0,313 g, 1,886 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (90 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 6 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,690 g, 83,8%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Bước 2. Tổng hợp 4-flo-N^1-metylbenzen-1,2-diamin



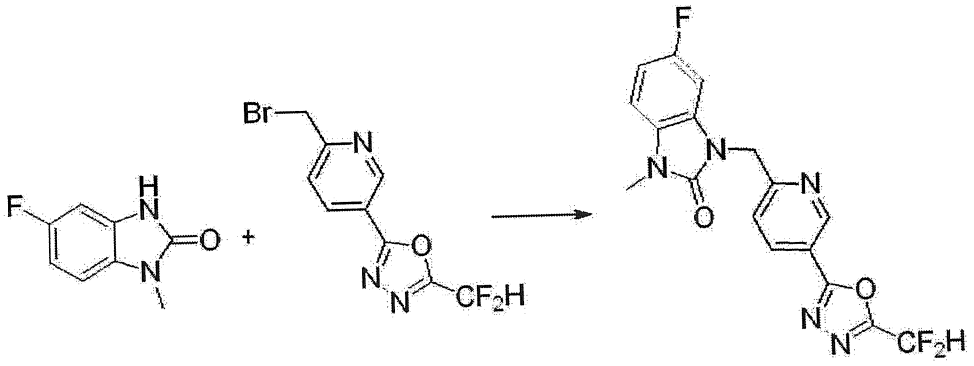
4-flo-N-metyl-2-nitroanilin (2,690 g, 15,811 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Pd/C (45,00%, 0,374 g, 1,581 mmol) được hòa tan trong metanol (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,070 g, 93,4%, dung dịch màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp 5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



4-flo-N^1-metylbenzen-1,2-diamin (2,070 g, 14,769 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 2,874 g, 17,723 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (70 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng diclometan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,600 g, 24,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 142

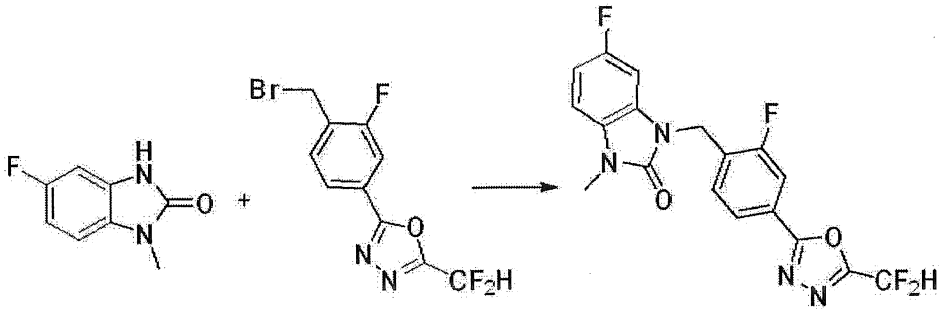


5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 1,204 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,072 g, 1,805 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,454 g, 1,565 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,195 g, 43,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 - 6,72 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 3,45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 376,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 143: Tổng hợp hợp chất 143: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 143

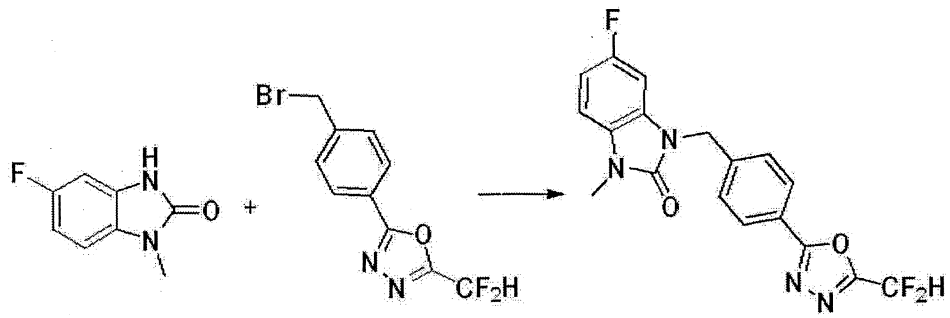


5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 1,204 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 142 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,072 g, 1,805 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,480 g, 1,565 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,302 g, 63,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,70 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 3,45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 393,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 144: Tổng hợp hợp chất 144: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 144



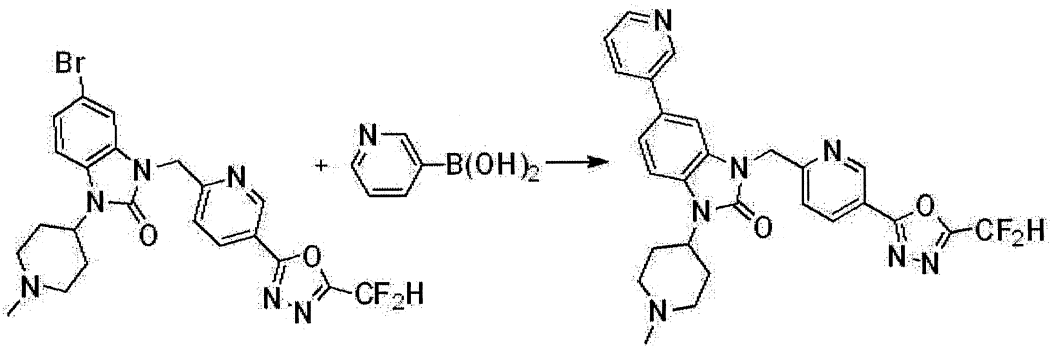
5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 1,204 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 142 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (12 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,072 g, 1,805 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-

oxadiazol (0,452 g, 1,565 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,362 g, 80,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,02 - 6,72 (m, 3H), 6,55 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,41 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 374,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 145: Tổng hợp hợp chất 145: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 145



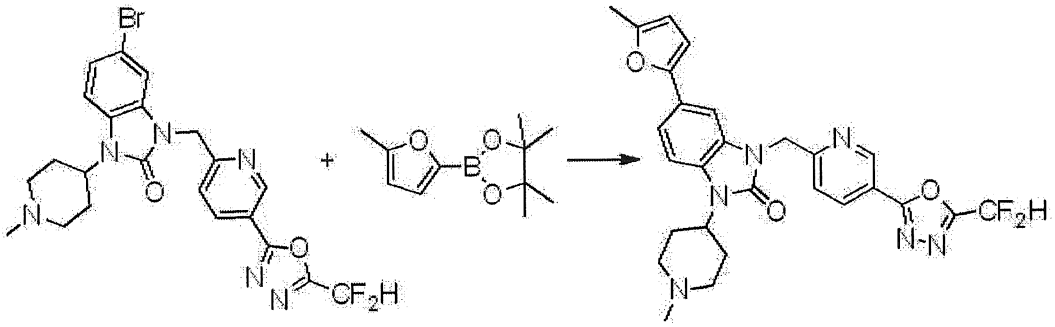
5-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 141, axit pyridin-3-ylboronic (0,034 g, 0,277 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,462 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký

cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 15,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 3H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 2H), 1,89 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 146: Tổng hợp hợp chất 146: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(5-metylfuran-2-yl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 146

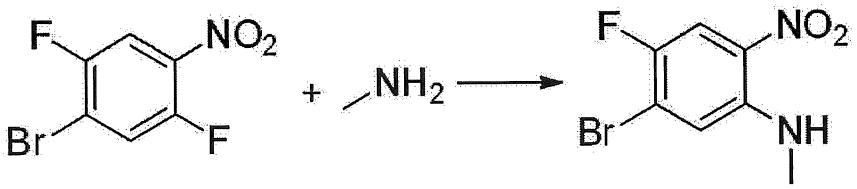


5-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,231 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 141, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,058 g, 0,277 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,151 g, 0,462 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 18,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 - 9,29 (m, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,87 (dd, *J* = 12,1, 2,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 520,9 (M^+ + 1).

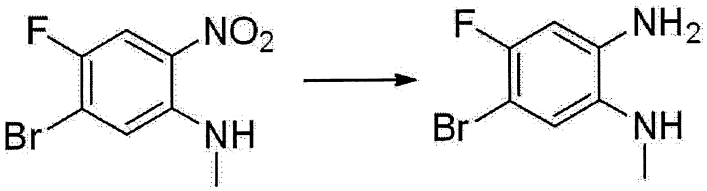
Ví dụ 147: Tổng hợp hợp chất 147: 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 5-brom-4-flo-N-metyl-2-nitroanilin



1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (10,000 g, 42,019 mmol), metanamin (dung dịch 33,00%, 5,754 ml, 46,220 mmol), kali cacbonat (11,614 g, 84,037 mmol) và kali iotua (0,698 g, 4,202 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (250 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 3 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước (250 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng nước, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (10,130 g, 96,8%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

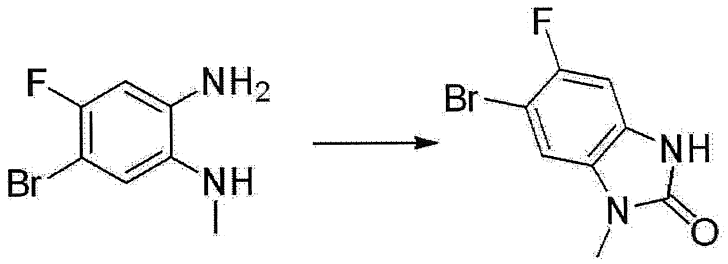
Bước 2. Tổng hợp 5-brom-4-flo-N^1-metylbenzen-1,2-diamin



5-brom-4-flo-N-metyl-2-nitroanilin (12,480 g, 50,112 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Raney nickel (1,2g, 10 wt%) được hòa tan trong metanol (250 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung

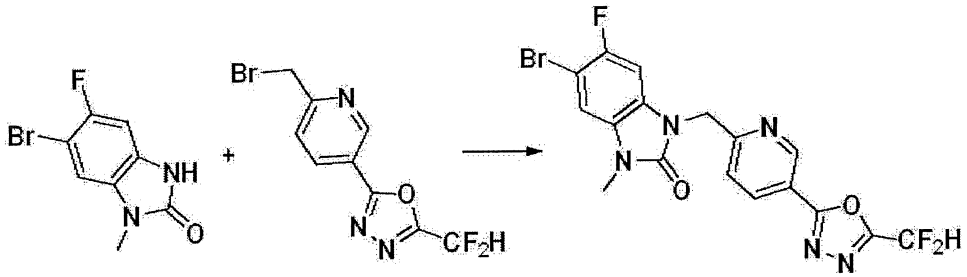
môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (10,110 g, 92,1%, dung dịch màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp 6-brom-5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-4-flo-N^1-metylbenzen-1,2-diamin (10,110 g, 46,152 mmol) được tạo ra ở bước 2, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 9,729 g, 59,997 mmol) và trietylamin (7,076 ml, 50,767 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (200 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (8,486 g, 75,0%) dưới dạng chất rắn màu tím.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 147



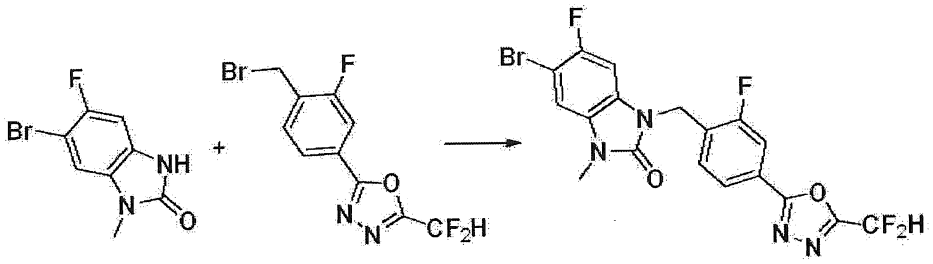
6-brom-5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,489 g, 6,076 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,365 g, 9,114 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,939 g, 6,684 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl

axetat/hexan = 30 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,145 g, 41,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 454,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 148: Tổng hợp hợp chất 148: 5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 148

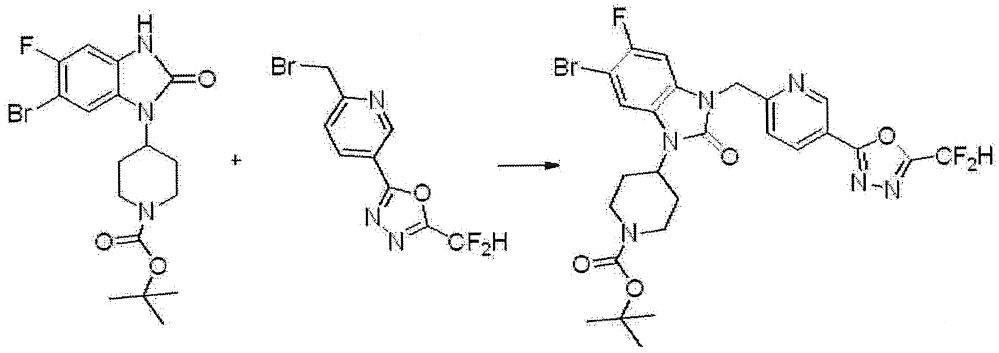


6-brom-5-flo-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,300 g, 1,224 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 147 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (12 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,073 g, 1,836 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,414 g, 1,347 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,384 g, 66,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (dd, J = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,35 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473,2 (M^+ + 1).

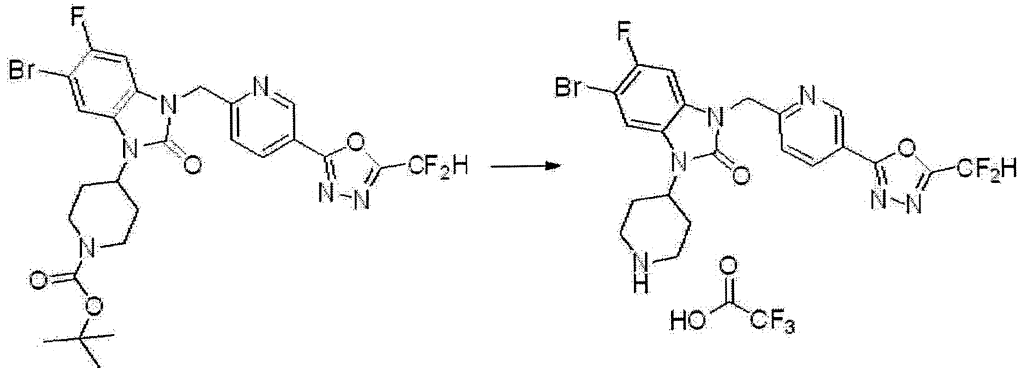
Ví dụ 149: Tổng hợp hợp chất 149: 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on.

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



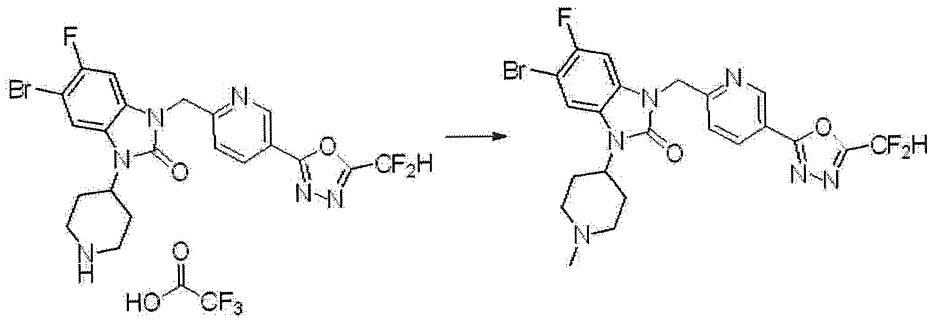
Tert-butyl 4-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl) piperidin-1-carboxylat (1,500 g, 3,621 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,174 g, 4,345 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,050 g, 3,621 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,500 g, 66,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat



Tert-butyl 4-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,500 g, 2,406 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (1,842 ml, 24,060 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,400 g, 91,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 149

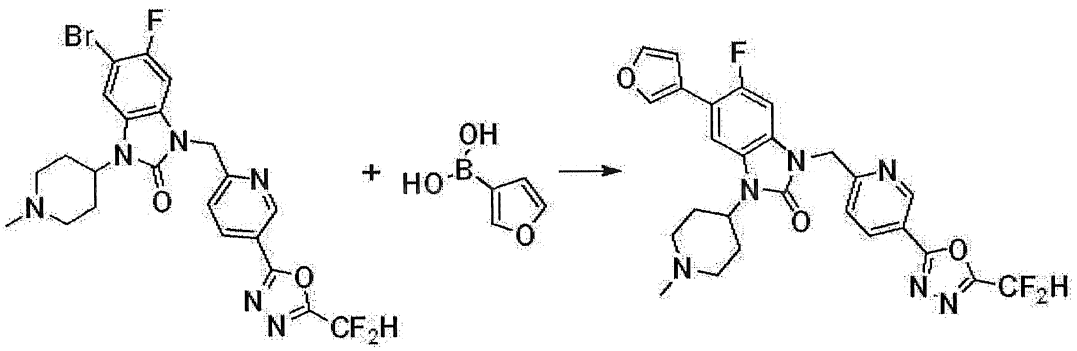


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on 2,2,2-trifloaxetat (1,400 g, 2,197 mmol) được tạo ra ở bước 2, formaldehit (0,132 g, 4,393 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,383 ml, 2,197 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,931 g, 4,393 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,300 g, 110,1%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

LRMS (ES) m/z 538,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 150: Tổng hợp hợp chất 150: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(furan-3-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 150

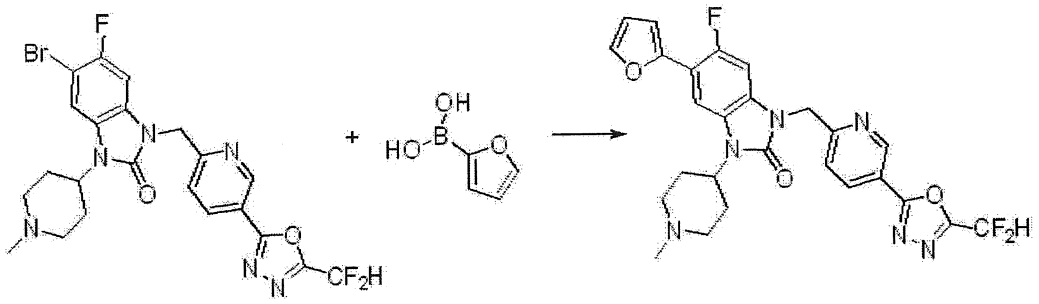


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,047 g, 0,419 mmol), [1,1' -bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (0,018 g, 0,028 mmol) và xesi cacbonat (0,136 g, 0,419 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 75,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,25H), 6,85 - 6,82 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,52 - 4,51 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,10 - 3,08 (m, 2H), 2,60 - 2,10 (m, 4H), 1,91 - 1,88 (m, 2H).

Ví dụ 151: Tổng hợp hợp chất 151: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(furan-2-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 151

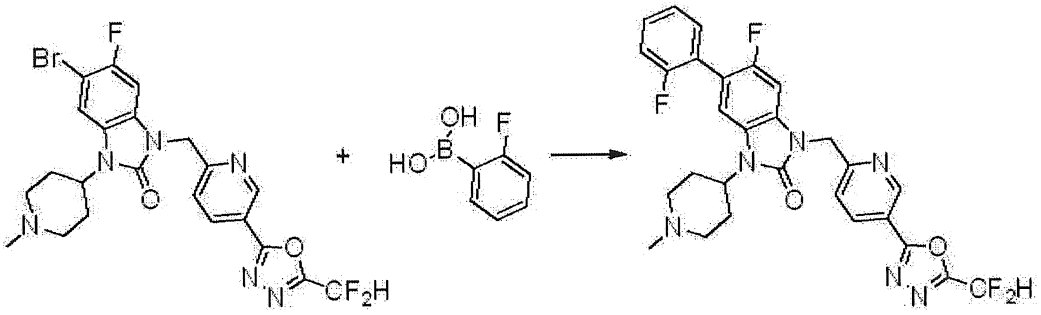


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,047 g, 0,419 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (0,018 g, 0,028 mmol) và xesi cacbonat (0,136 g, 0,419 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 54,6%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,0,5H), 6,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 6,76 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,52 - 6,51 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,10 - 3,07 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 - 2,18 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H).

Ví dụ 152: Tổng hợp hợp chất 152: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(2-flophenyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 152

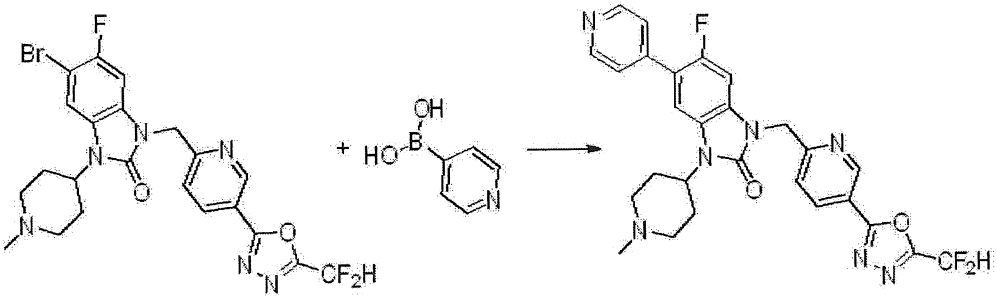


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol), axit (2-flophenyl)boronic (0,059 g, 0,419 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (0,018 g, 0,028 mmol) và xesi cacbonat (0,136 g, 0,419 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 19,5%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 400 MHz, CD*J* = 1,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 2H), 2,51 - 2,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23 - 2,19 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H).

Ví dụ 153: Tổng hợp hợp chất 153: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 153

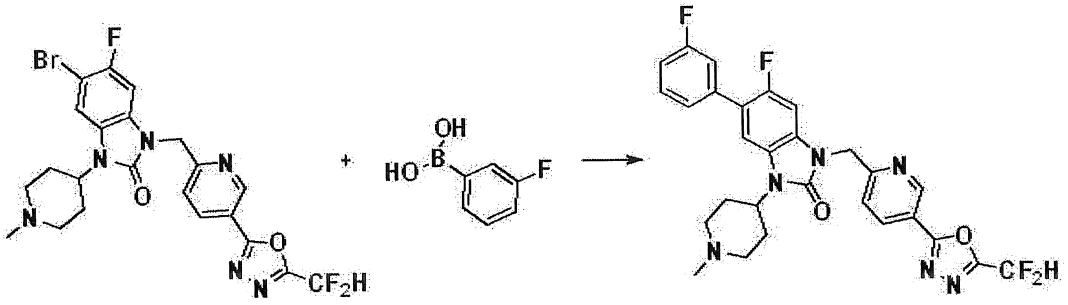


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,051 g, 0,419 mmol), [1,1' -bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (0,018 g, 0,028 mmol) và xesi cacbonat (0,136 g, 0,419 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 40,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,68 - 8,67 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,94 - 6,92 (m, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,08 - 3,05 (m, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 2H), 1,92 - 1,89 (m, 2H).

Ví dụ 154: Tổng hợp hợp chất 154: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(3-flophenyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 154

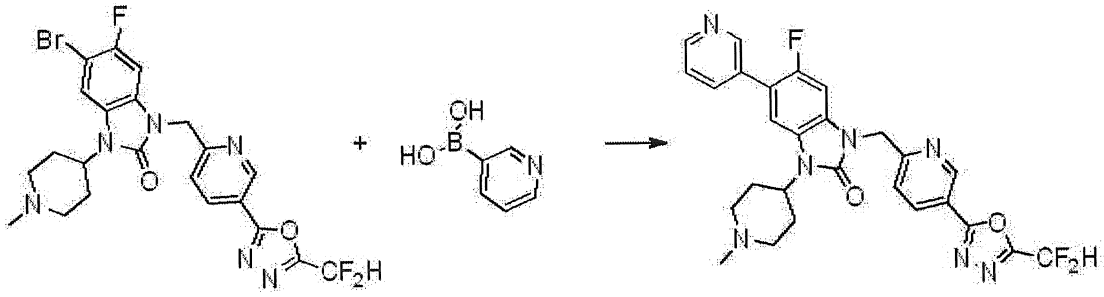


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol), axit (3-flophenyl)boronic (0,059 g, 0,419 mmol), [1,1'- bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (0,018 g, 0,028 mmol) và xesi cacbonat (0,136 g, 0,419 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 25,9%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,90 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,29 (s, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 3,09 - 3,07 (m, 2H), 2,42 - 2,40 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 - 0,20 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H).

Ví dụ 155: Tổng hợp hợp chất 155: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 155

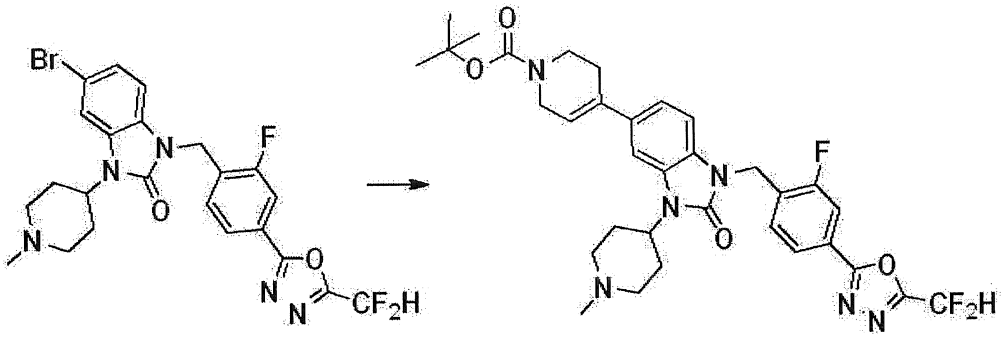


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,051 g, 0,419 mmol), [1,1'- bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi (0,018 g, 0,028 mmol) và xesi cacbonat (0,136 g, 0,419 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (6 ml)/nước (2 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 20,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 - 9,32 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 3,07 - 3,04 (m, 2H), 2,53 - 2,36 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,17 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H).

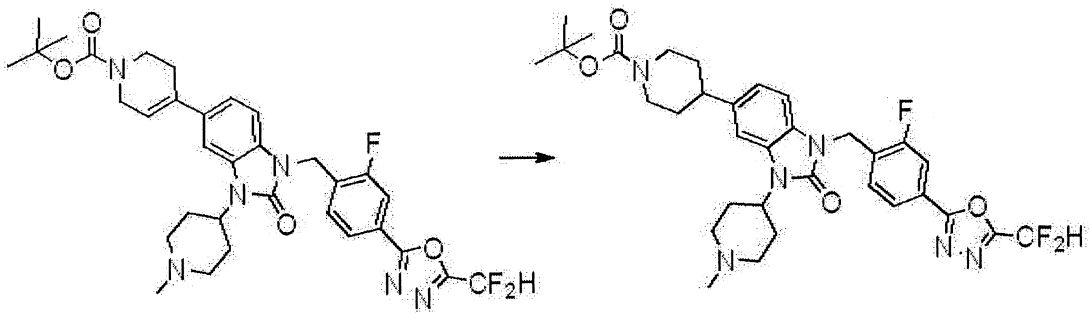
Ví dụ 156: Tổng hợp hợp chất 156: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3,5-bis(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,000 g, 1,864 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,692 g, 2,237 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,061 g, 0,093 mmol) và xesi cacbonat (1,822 g, 5,593 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,120 g, 94,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

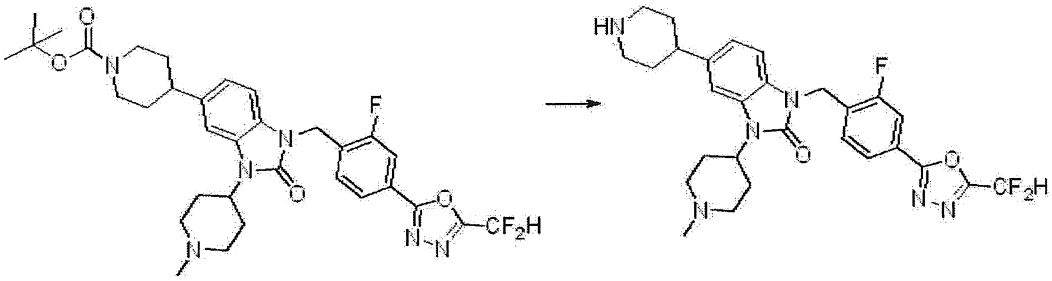
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-3,6-dihydropyridin-

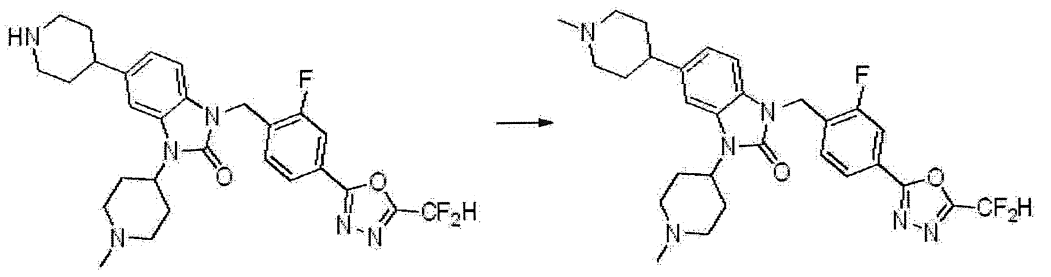
1(2H)-carboxylat (1,120 g, 1,754 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (30 ml, 0,058 M) và được đưa vào phản ứng bằng cách sử dụng H-cube (Pd/C 10%, 40°C, 2 bar H_2, tốc độ dòng 0,5 ml/phút). Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,886 g, 78,9%, dầu màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat (0,886 g, 1,383 mmol) được tạo ra ở bước 2 và axit trifloaxetic (0,794 ml, 10,371 mmol) được hòa tan trong diclometan (7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,668 g, 89,4%, dầu màu nâu).

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 156



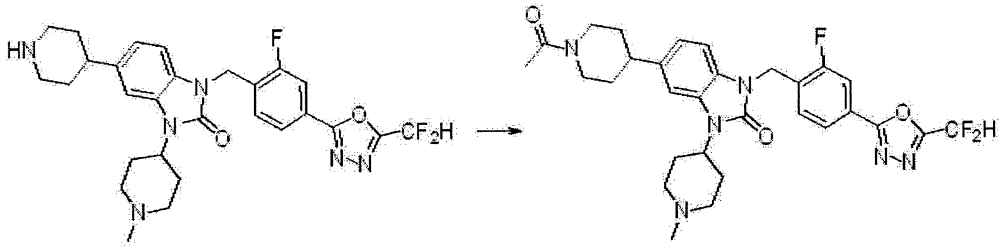
1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,185 mmol) được tạo

ra ở bước 3, formaldehit (38,00%, 0,022 g, 0,277 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,078 g, 0,370 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 40,9%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 3,05 (d, J = 11,2 Hz, 4H), 2,57 - 2,48 (m, 3H), 2,40 - 2,39 (m, 6H), 2,23 - 2,14 (m, 4H), 1,92 - 1,85 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 555,3 (M^+ + H).

Ví dụ 157: Tổng hợp hợp chất 157: 5-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 157



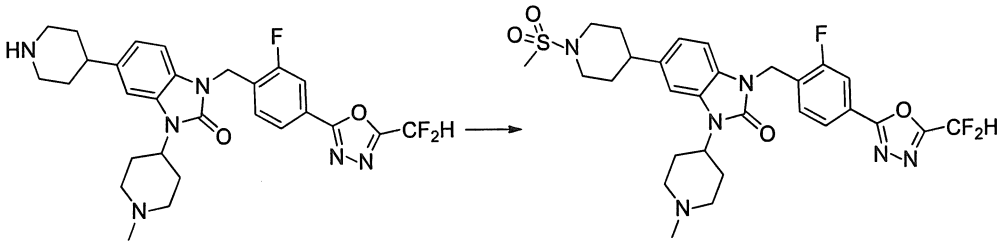
1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,185 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 156 và trietylamin (0,052 ml, 0,370 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó axetyl clorua (0,020 ml, 0,277 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,053 g, 49,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (brs, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,83 - 4,78 (m, 1H), 4,47 - 4,46 (m, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 3H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,25 - 2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 583,3 (M^+ + H).

Ví dụ 158: Tổng hợp hợp chất 158: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 158



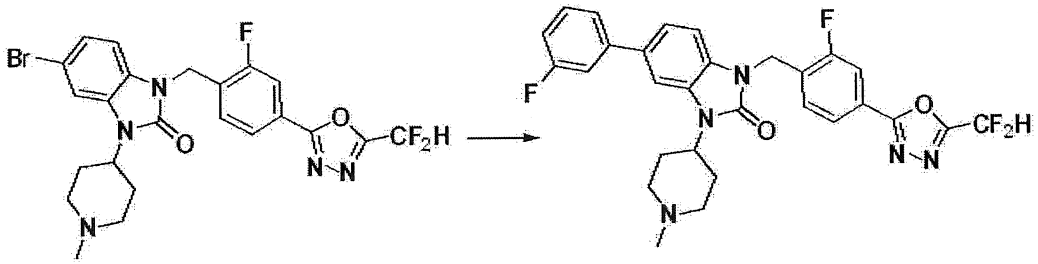
1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,185 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 156 và trietylamin (0,052 ml, 0,370 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó metansulfonyl clorua (0,021 ml, 0,277 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,039 g, 34,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (brs, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,96 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,02 (brs, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,70 - 2,66 (m,

1H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 619,3 (M^+ + H).

Ví dụ 159: Tổng hợp hợp chất 159: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(3-flophenyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 159

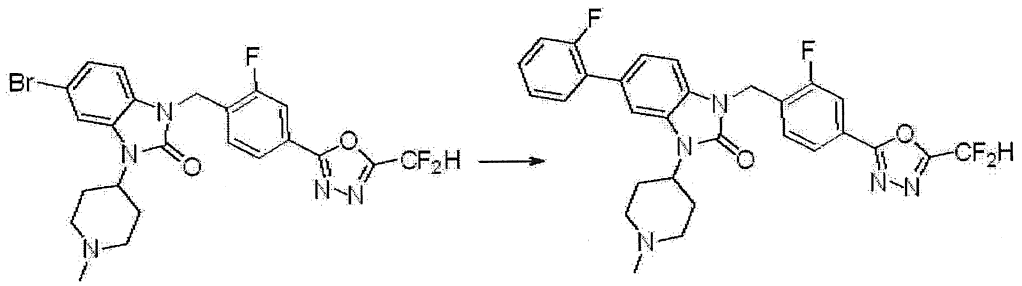


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, axit (3-flophenyl)boronic (0,031 g, 0,224 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl_2, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,559 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,047 g, 4,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,06 - 6,80 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 3,08 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,57 (q, J = 11,1 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 10,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552,3 (M^+ + H).

Ví dụ 160: Tổng hợp hợp chất 160: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(2-flophenyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 160

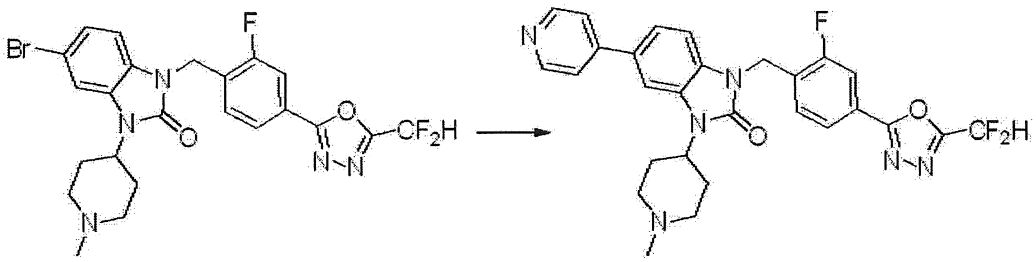


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, axit (2-flophenyl)boronic (0,031 g, 0,224 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,559 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 52,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 7,05 - 6,80 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 3,06 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552,2 (M^+ + H).

Ví dụ 161: Tổng hợp hợp chất 161: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 161

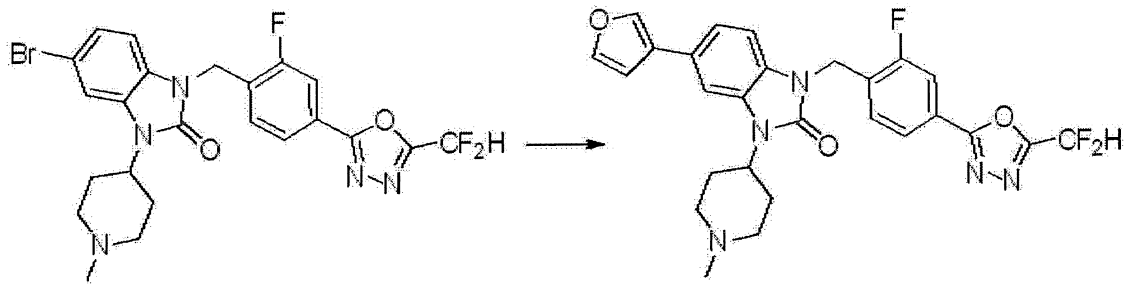


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,280 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, axit pyridin-4-ylboronic (0,041 g, 0,336 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,273 g, 0,839 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 22,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 3H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,79 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 3,08 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,58 - 2,56 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 10,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535,3 (M^+ + H).

Ví dụ 162: Tổng hợp hợp chất 162: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(furan-3-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 162

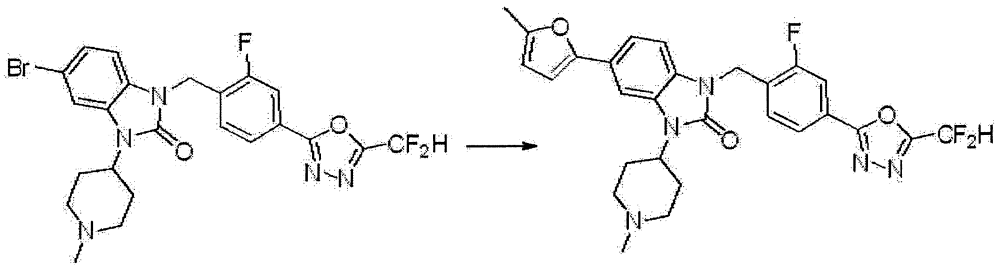


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, axit furan-3-ylboronic (0,025 g, 0,224 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,559 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 43,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 - 7,88 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,09 (m, 3H), 6,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,10 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (td, J = 12,2, 2,1 Hz, 2H), 1,86 (dd, J = 12,5, 2,5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 524,2 ($M^+ + H$).

Ví dụ 163: Tổng hợp hợp chất 163: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(5-metylfuran-2-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 163



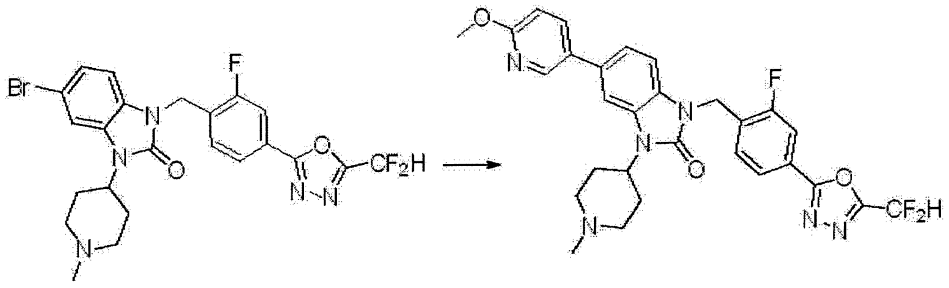
5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,047 g, 0,224 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II)

diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,559 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,043 g, 42,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 6,51 - 6,50 (m, 1H), 6,05 - 6,04 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 3,10 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,41 - 2,38 (m, 6H), 2,25 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 10,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 538,2 (M^+ + H).

Ví dụ 164: Tổng hợp hợp chất 164: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 164



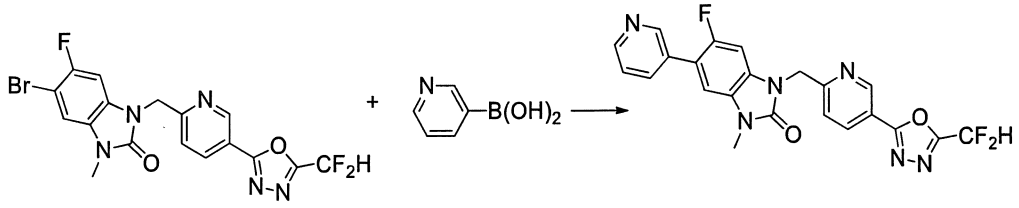
5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 139, axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic (0,034 g, 0,224 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,559 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng,

rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 12,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,05 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 11,9 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 565,2 (M^+ + H).

Ví dụ 165: Tổng hợp hợp chất 165: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 165



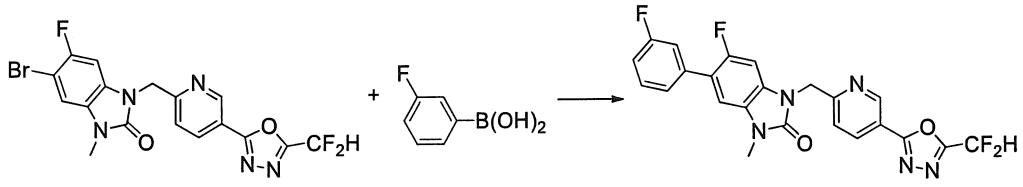
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,220 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit pyridin-3-ylboronic (0,032 g, 0,264 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,143 g, 0,440 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,007 g, 7,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 3,51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 453,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 166: Tổng hợp hợp chất 166: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(3-flophenyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 166

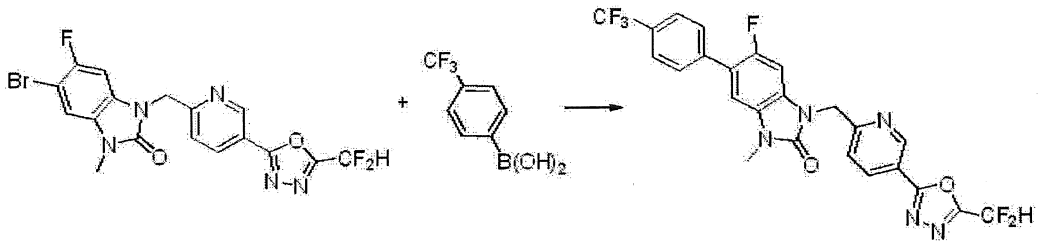


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,220 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (3-flophenyl)boronic (0,037 g, 0,264 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,143 g, 0,440 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 17,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,07 - 6,80 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 470,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 167: Tổng hợp hợp chất 167: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(4-(triflometyl)phenyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 167

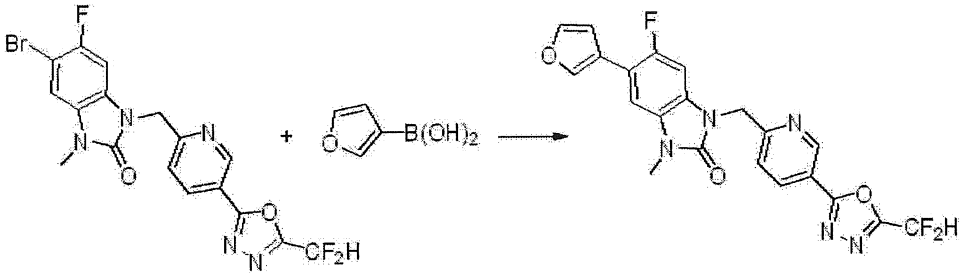


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,220 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (4-(triflometyl)phenyl)boronic (0,050 g, 0,264 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,143 g, 0,440 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,019 g, 16,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,50 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 520,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 168: Tổng hợp hợp chất 168: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(furan-3-yl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 168

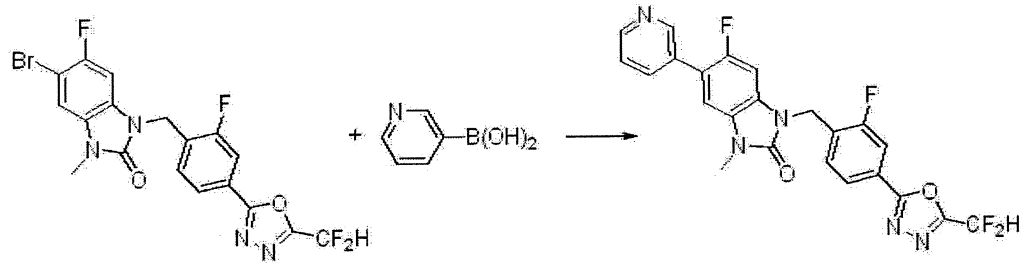


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,220 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit furan-3-ylboronic (0,030 g, 0,264 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,143 g, 0,440 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; hexan/etyl axetat = 50 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 33,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,82 (m, 1H), 7,50 - 7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,74 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 3,50 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 442,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 169: Tổng hợp hợp chất 169: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-metyl-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 169

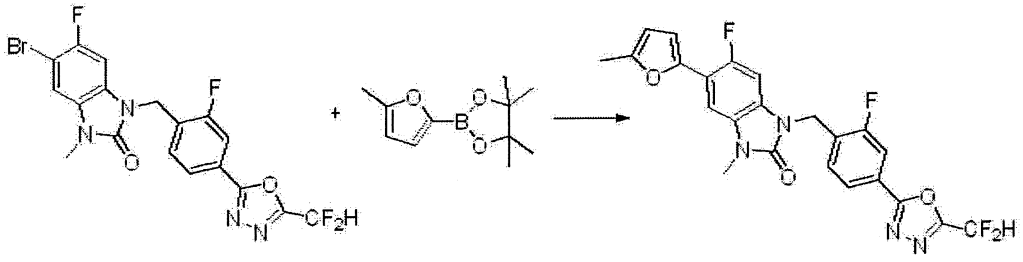


5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,318 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 148, axit pyridin-3-ylboronic (0,047 g, 0,382 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,207 g, 0,637 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,107 g, 71,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 6,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 469,8 (M^+ + 1).

Ví dụ 170: Tổng hợp hợp chất 170: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-metyl-5-(5-metylfuran-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 170



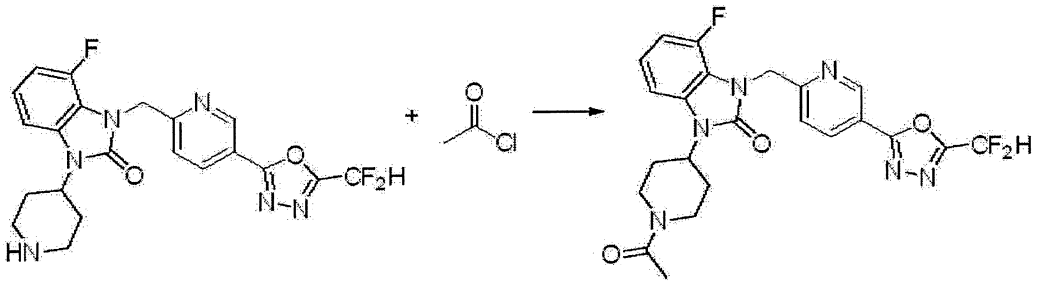
5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,318 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 148, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,079 g, 0,382 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,010 g, 0,016 mmol) và xesi cacbonat (0,207 g, 0,637 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan

(1,7 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,098 g, 65,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,73 (m, 2H), 6,64 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,10 - 6,09 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 171: Tổng hợp hợp chất 171: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 171



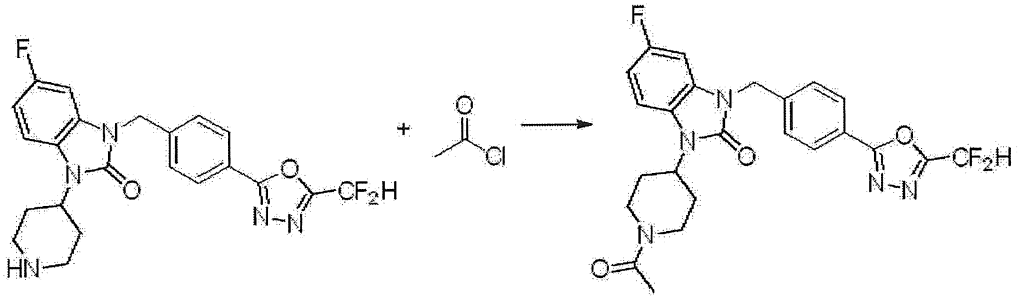
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 76, trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) và axetyl clorua (0,032 ml, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 54,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 - 6,73 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 172: Tổng hợp hợp chất 172: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 172

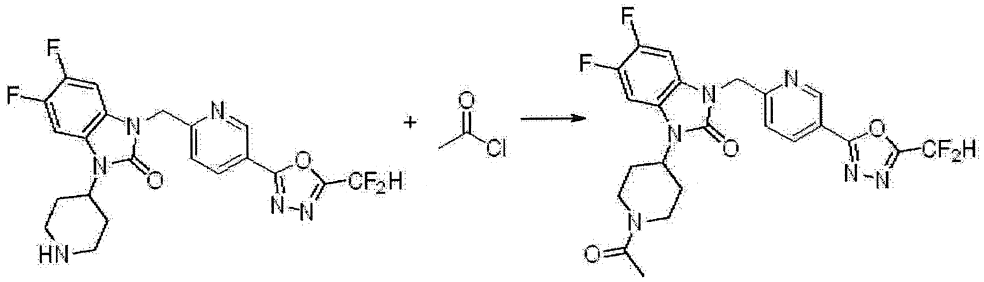


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,226 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 79, trietylamin (0,063 ml, 0,451 mmol) và axetyl clorua (0,032 ml, 0,451 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,097 g, 88,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 - 6,72 (m, 3H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,87 - 4,84 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,00 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 - 1,88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 486,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 173: Tổng hợp hợp chất 173: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 173

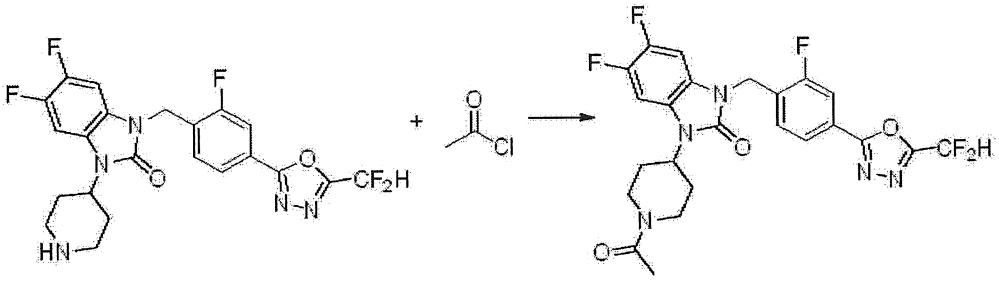


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,216 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 83, trietylamin (0,060 ml, 0,433 mmol) và axetyl clorua (0,031 ml, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,052 g, 48,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,19 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,88 - 4,84 (m, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 13,8, 2,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 505,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 174: Tổng hợp hợp chất 174: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 174

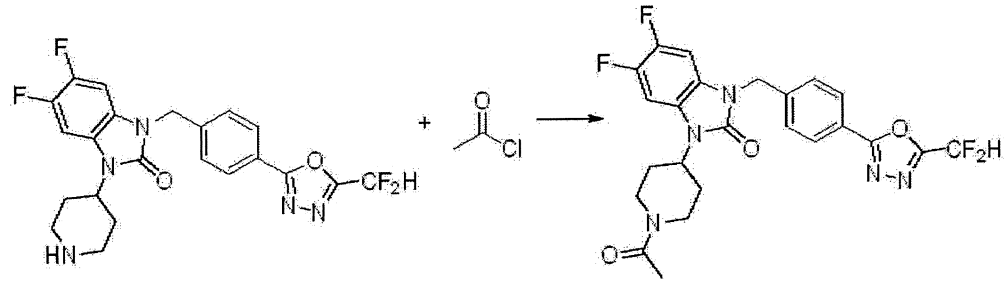


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,209 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 93, trietylamin (0,058 ml, 0,417 mmol) và axetyl clorua (0,030 ml, 0,417 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,099 g, 91,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,77 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,87 - 4,84 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,93 - 1,86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 521,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 175: Tổng hợp hợp chất 175: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 175

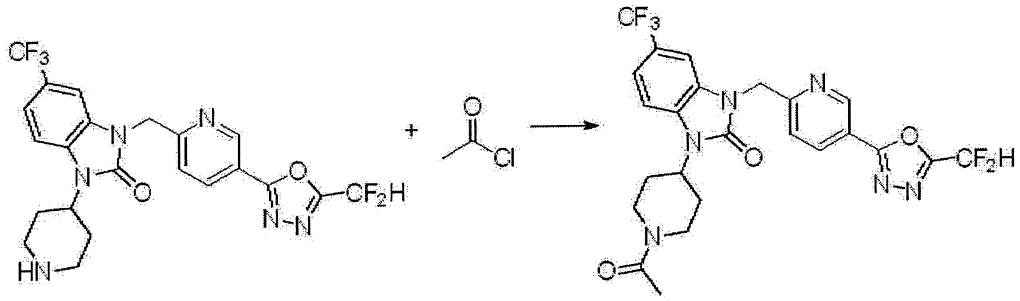


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 95, trietylamin (0,060 ml, 0,433 mmol) và axetyl clorua (0,031 ml, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 72,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 9,5, 6,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,87 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,01 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,35 - 2,19 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 - 1,88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 504,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 176: Tổng hợp hợp chất 176: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 176



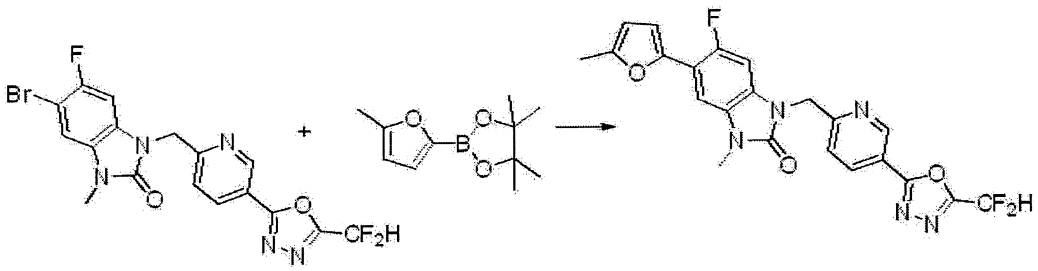
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 89, trietylamin (0,056 ml, 0,405 mmol) và axetyl clorua (0,029 ml, 0,405 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa

được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,083 g, 76,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 6,0, 6,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,89 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,68 (td, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 - 1,91 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 537,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 177: Tổng hợp hợp chất 177: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(5-metylfuran-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 177



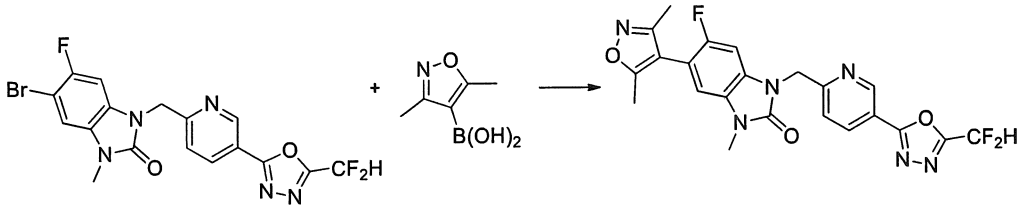
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,264 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,066 g, 0,317 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,013 mmol) và xesi cacbonat (0,172 g, 0,528 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp.

Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,055 g, 45,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,76 (m, 2H), 6,61 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 6,08 - 6,07 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 457,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 178: Tổng hợp hợp chất 178: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 178

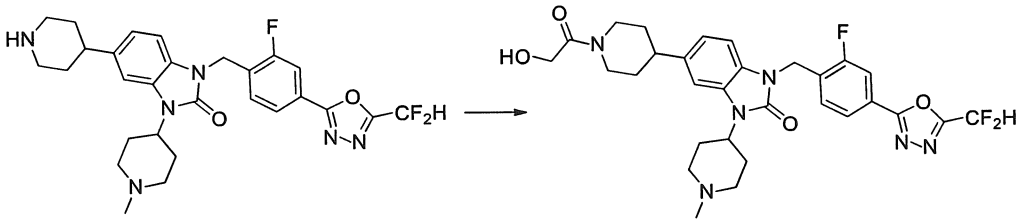


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,264 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (3,5-dimetylisooxazol-4-yl)boronic (0,045 g, 0,317 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,013 mmol) và xesi cacbonat (0,172 g, 0,528 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,044 g, 35,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 471,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 179: Tổng hợp hợp chất 179: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 179

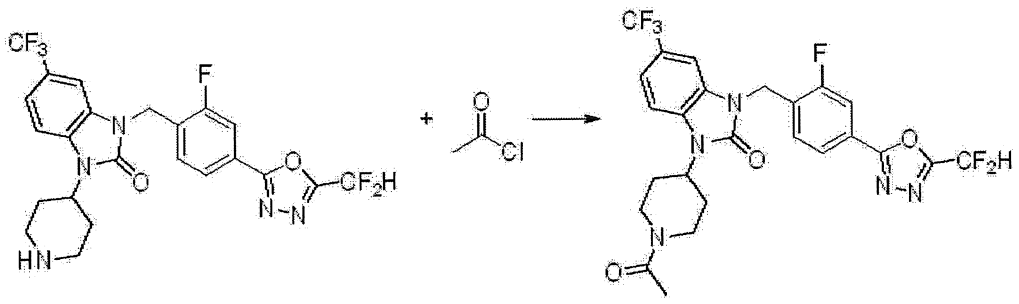


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,370 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 156, axit 2-hydroxyaxetic (0,034 g, 0,444 mmol), 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 0,281 g, 0,740 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,322 ml, 1,850 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được sản phẩm. Tiếp đó, sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 15,4%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (brs, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,22 (q, *J* = 14,2 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 3H), 2,83 - 2,68 (m, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 599,3 (M^+ + H).

Ví dụ 180: Tổng hợp hợp chất 180: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 180

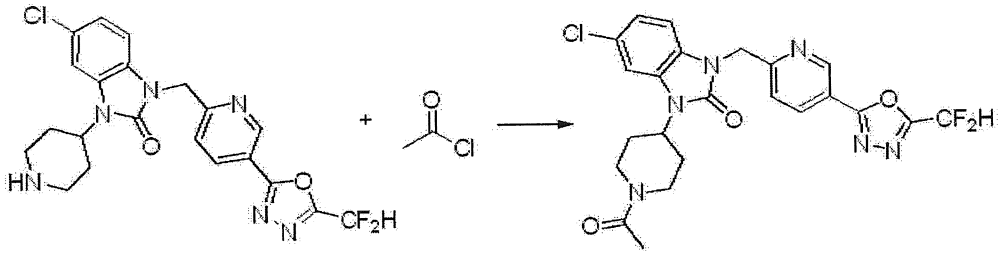


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,196 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 91, trietylamin (0,055 ml, 0,391 mmol) và axetyl clorua (0,028 ml, 0,391 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,093 g, 85,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,89 - 4,85 (m, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,03 - 4,00 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,67 (td, J = 13,9, 3,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,92 (t, J = 14,5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 181: Tổng hợp hợp chất 181: 3-(1-axetylpiperidin-4-yl)-5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 181

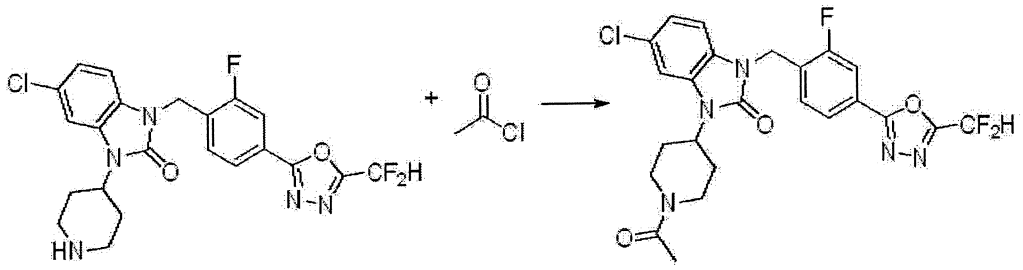


5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 97, trietylamin (0,060 ml, 0,434 mmol) và axetyl clorua (0,031 ml, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,081 g, 73,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,22 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,86 (dd, J = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 503,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 182: Tổng hợp hợp chất 182: 3-(1-axetylpiperidin-4-yl)-5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 182

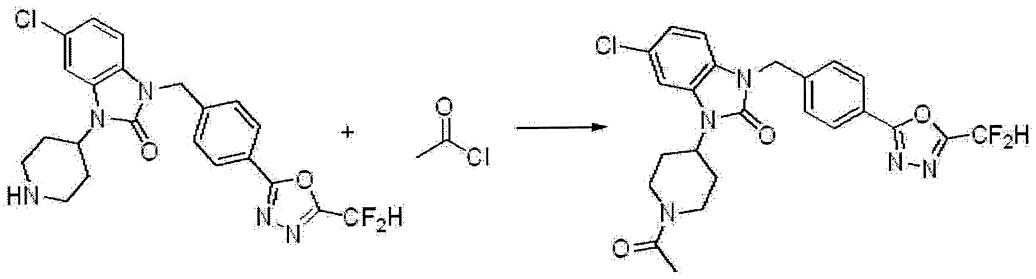


5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,209 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 101, trietylamin (0,058 ml, 0,419 mmol) và axetyl clorua (0,030 ml, 0,419 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,049 g, 44,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,77 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,03 - 4,00 (m, 1H), 3,23 (td, J = 13,2, 2,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 520,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 183: Tổng hợp hợp chất 183: 3-(1-axetylpiperidin-4-yl)-5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 183



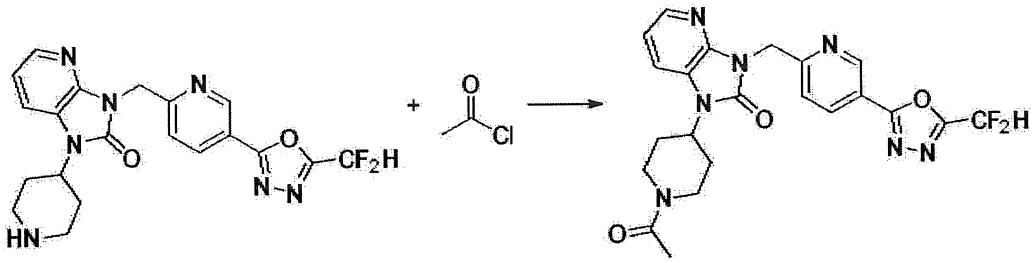
5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 99, trietylamin (0,061 ml, 0,435 mmol) và axetyl clorua (0,031 ml, 0,435 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp.

Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,084 g, 76,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,23 (td, J = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 502,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 184: Tổng hợp hợp chất 184: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 184



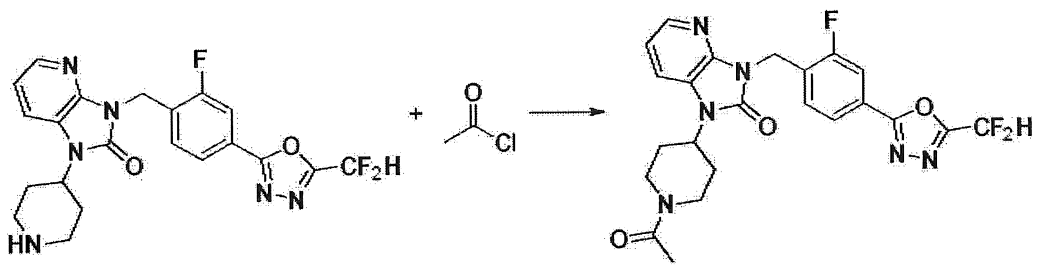
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,234 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 107, trietylamin (0,065 ml, 0,468 mmol) và axetyl clorua (0,033 ml, 0,468 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,089 g, 81,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H),

6,97 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,86 - 4,82 (m, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,00 - 3,97 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,64 (td, J = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 471,4 (M^+ + 2).

Ví dụ 185: Tổng hợp hợp chất 185: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 185

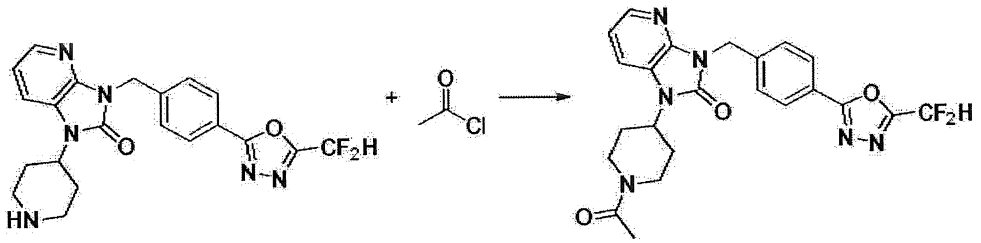


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 101, trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) và axetyl clorua (0,032 ml, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,082 g, 75,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,86 - 4,82 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,64 (td, J = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,97 - 1,89 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 186: Tổng hợp hợp chất 186: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 186

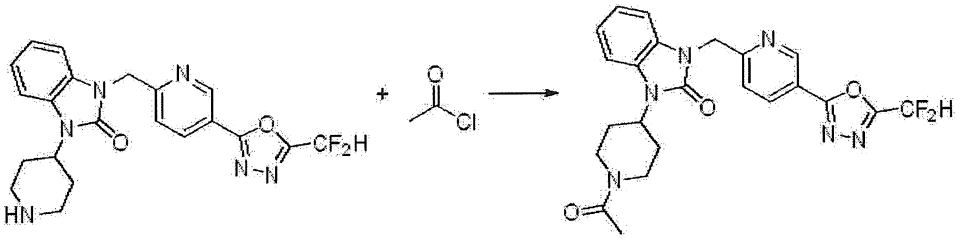


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,235 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 105, trietylamin (0,065 ml, 0,469 mmol) và axetyl clorua (0,033 ml, 0,469 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,093 g, 85,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 - 7,98 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,81 (dd, J = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 3,98 - 3,95 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,62 (td, J = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 5H), 1,93 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 469,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 187: Tổng hợp hợp chất 187: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 187

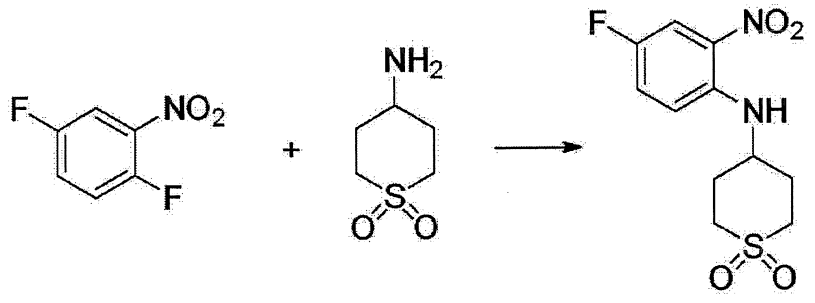


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,235 mmol), trietylamin (0,065 ml, 0,469 mmol) và axetyl clorua (0,033 ml, 0,469 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,085 g, 77,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 - 6,78 (m, 5H), 5,24 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,83 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 3,22 (td, J = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 2,65 (td, J = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 468,9 (M^+ + 1).

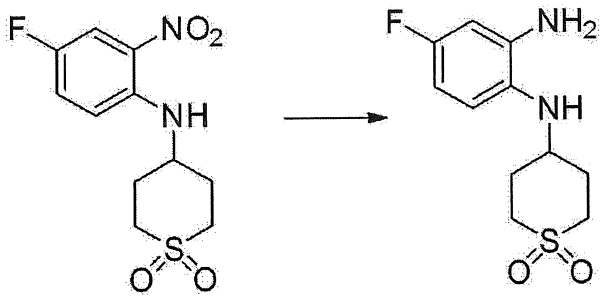
Ví dụ 188: Tổng hợp hợp chất 188: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 4-((4-flo-2-nitrophenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit



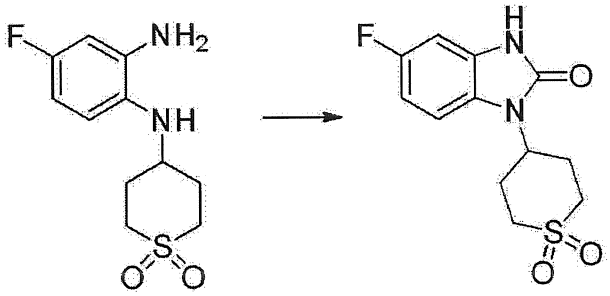
1,4-diflo-2-nitrobenzen (0,500 g, 3,143 mmol), 4-amintetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (0,563 g, 3,771 mmol), kali cacbonat (0,869 g, 6,286 mmol) và kali iotua (0,052 g, 0,314 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,536 g, 59,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 4-((2-amin-4-flophenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit



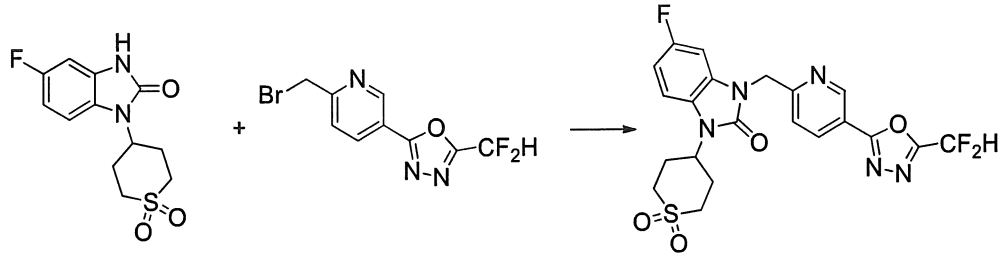
4-((4-flo-2-nitrophenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (0,536 g, 1,859 mmol) được tạo ra ở bước 1 và paladi carbua (45,00%, 0,044 g, 0,186 mmol) được hòa tan trong etanol (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,477 g, 99,3%, chất rắn màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp 1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



4-((2-amin-4-flophenyl)amin)tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (0,500 g, 1,936 mmol) được tạo ra ở bước 2, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,408 g, 2,516 mmol) và trietylamin (0,270 ml, 1,936 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (12 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,383 g, 69,6%) dưới dạng chất rắn màu xám.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 188



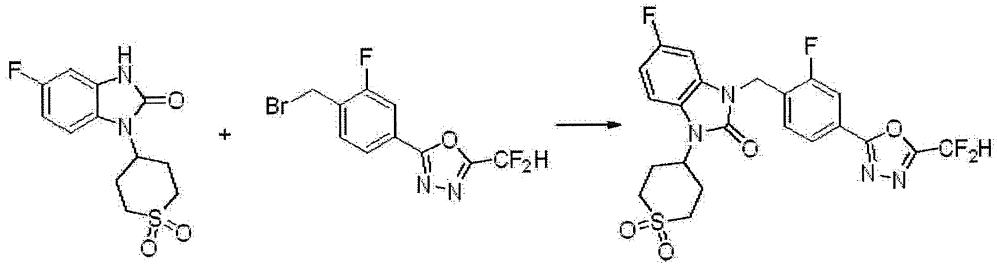
1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,126 g, 0,443 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,023 g, 0,576 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,141 g, 0,487 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 54,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (dd, *J* = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 3H),

5,24 (s, 2H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 4H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 493,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 189: Tổng hợp hợp chất 189: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 189

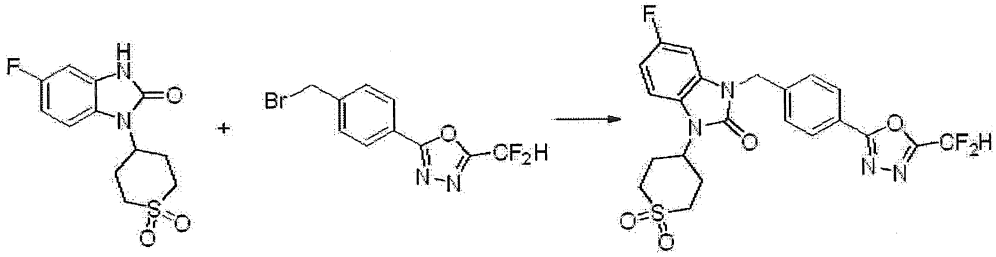


1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,126 g, 0,443 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 188 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,023 g, 0,576 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,150 g, 0,487 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,132 g, 58,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,73 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 4,73 - 4,65 (m, 1H), 3,31 - 3,15 (m, 4H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,23 - 2,19 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 511,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 190: Tổng hợp hợp chất 190: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 190

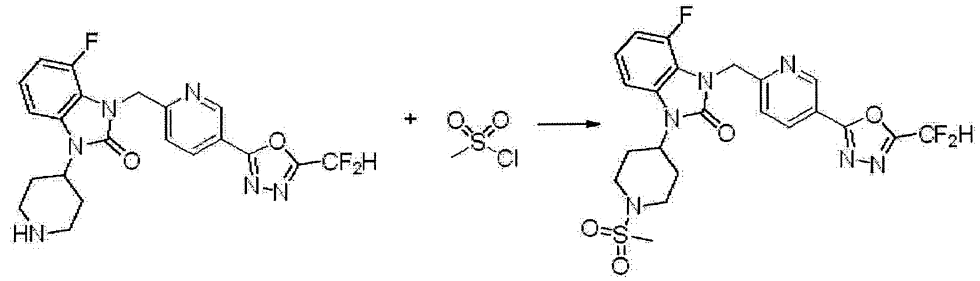


1-(1,1-dioxydotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,126 g, 0,443 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 188 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,023 g, 0,576 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(4-(brommetyl)phenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,141 g, 0,487 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 59,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 3,32 - 3,16 (m, 4H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 494,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 191: Tổng hợp hợp chất 191: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 191



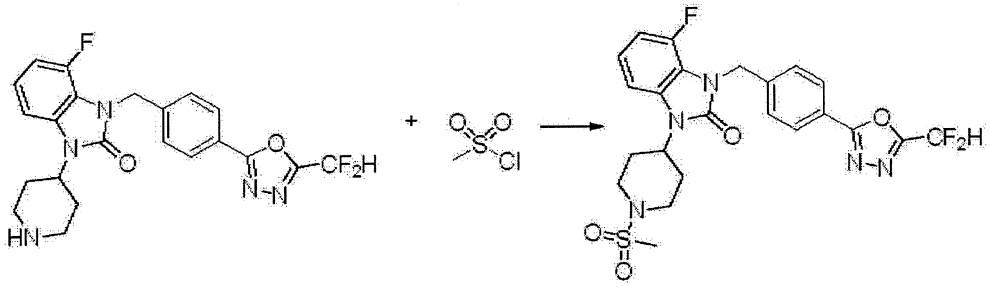
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-4-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5

của hợp chất 76, trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) và metansulfonyl clorua (0,035 ml, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 67,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,76 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,03 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 5H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 1,99 (dd, J = 12,3, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 523,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 192: Tổng hợp hợp chất 192: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 192



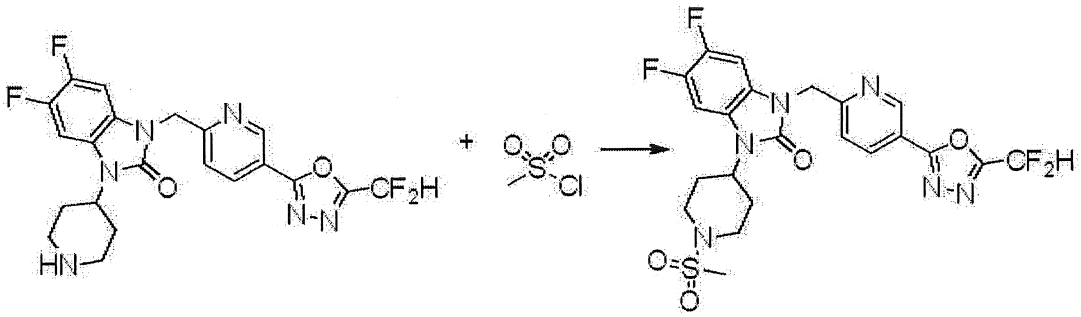
3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5-flo-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,226 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 79, trietylamin (0,063 ml, 0,451 mmol) và metansulfonyl clorua (0,035 ml, 0,451 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g;

metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,087 g, 74,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 - 7,05 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 3,73 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 5H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 1,86 (d, J = 10,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 522,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 193: Tổng hợp hợp chất 193: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 193



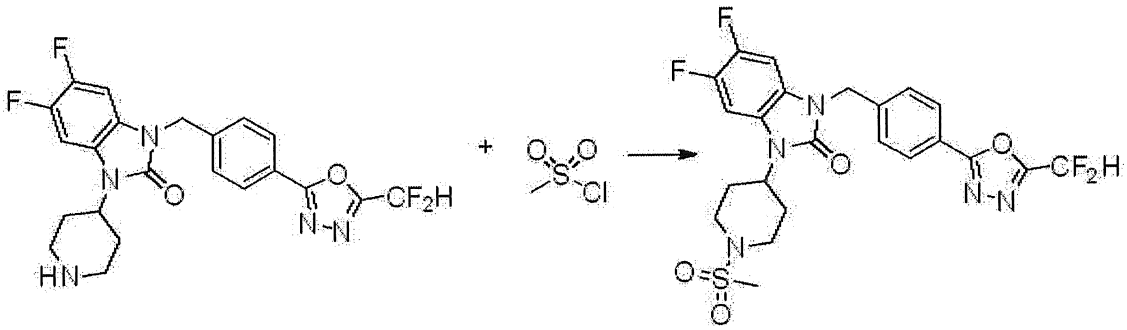
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,216 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 83, trietylamin (0,060 ml, 0,433 mmol) và metansulfonyl clorua (0,033 ml, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,073 g, 62,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 - 6,80 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,04

(dd, J = 10,2, 2,2 Hz, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 5H), 2,53 - 2,42 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 12,2, 2,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 541,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 194: Tổng hợp hợp chất 194: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 194

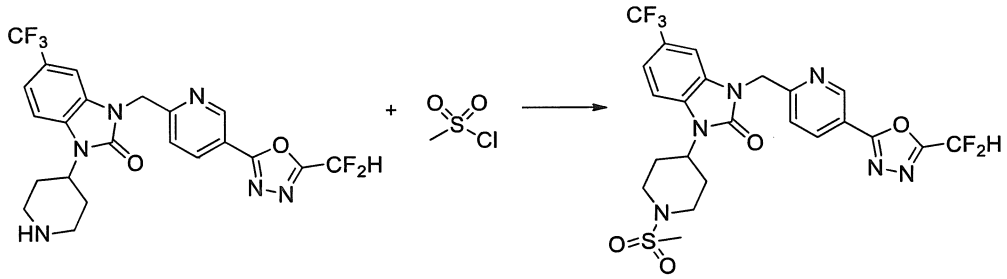


1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-5,6-diflo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 95, trietylamin (0,060 ml, 0,433 mmol) và metansulfonyl clorua (0,034 ml, 0,433 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,087 g, 74,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 9,5, 6,7 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 5H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 1,98 (dd, J = 12,2, 2,5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 540,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 195: Tổng hợp hợp chất 195: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 195

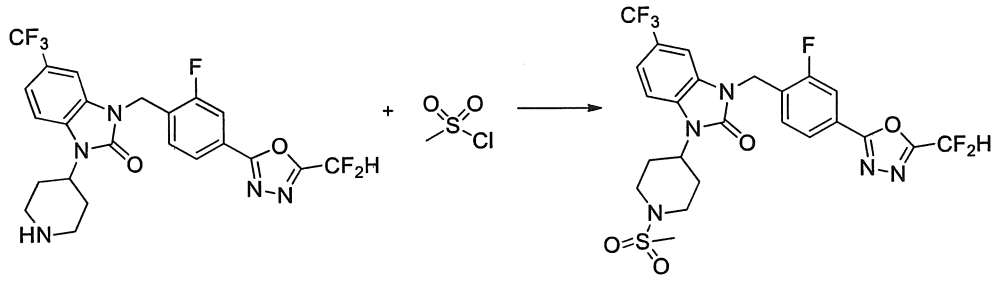


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,202 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 89, trietylamin (0,056 ml, 0,405 mmol) và metansulfonyl clorua (0,031 ml, 0,405 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,074 g, 63,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 10,3, 2,0 Hz, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 5H), 2,59 - 2,48 (m, 2H), 1,98 (dd, *J* = 12,3, 2,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 573,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 196: Tổng hợp hợp chất 196: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 196

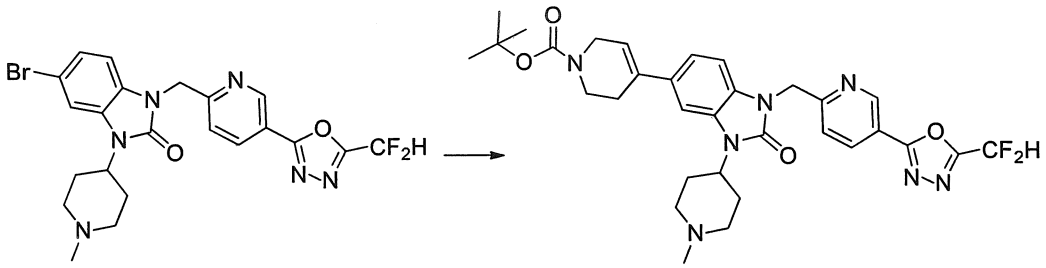


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,196 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 91, trietylamin (0,055 ml, 0,391 mmol) và metansulfonyl clorua (0,030 ml, 0,391 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,091 g, 78,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,03 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 5H), 2,59 - 2,48 (m, 2H), 1,99 - 1,96 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554,2 (M^+ + 1).

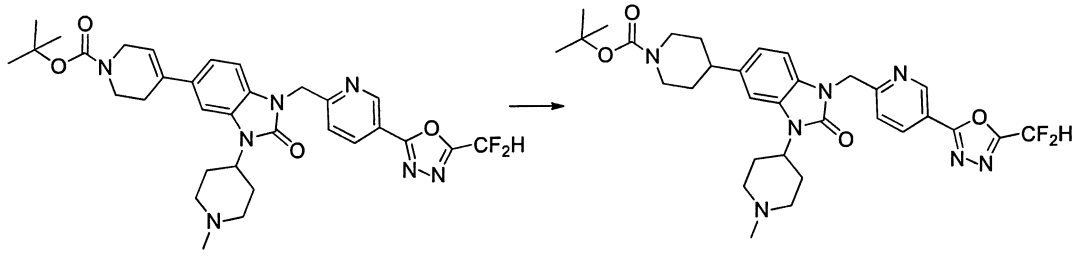
Ví dụ 197: Tổng hợp hợp chất 197: 5-(1-axetylpiperidin-4-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,000 g, 1,925 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 133, tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,714 g, 2,311 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,063 g, 0,096 mmol) và xesi cacbonat (1,882 g, 5,776 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,552 g, 46,1%) dưới dạng chất rắn màu cam.

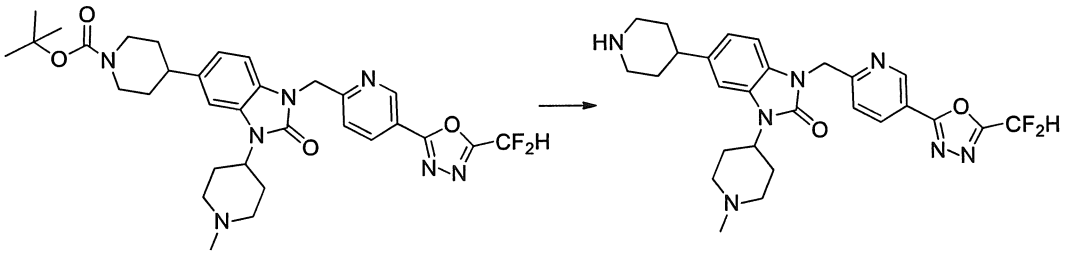
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,621 g, 0,972 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (20 ml) và được đưa vào phản ứng bằng cách sử dụng H-cube (Pd/C 10%, 2 atm, 40°C,

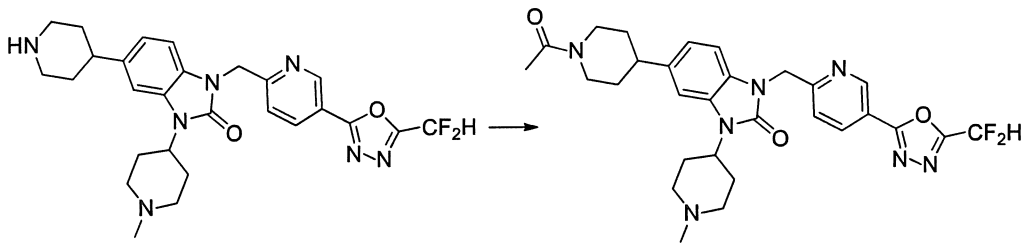
0,5 ml/phút). Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,476 g, 76,4%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat (0,476 g, 0,743 mmol) được tạo ra ở bước 2 và axit trifloaxetic (0,284 ml, 3,715 mmol) được hòa tan trong diclometan (6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,374 g, 93,1%, dầu màu cam).

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 197



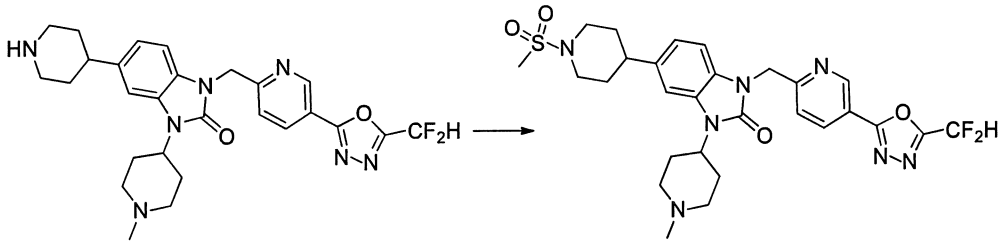
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,191 mmol) được tạo ra ở bước 3 và trietylamin (0,053 ml, 0,382 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó axetyl clorua (0,022 g, 0,286 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri

hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,056 g, 51,8%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 ~ 7,83 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (brs, 1H), 7,05 ~ 6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,83 ~ 4,78 (m, 1H), 4,47 ~ 4,46 (m, 1H), 3,97 ~ 3,93 (m, 1H), 3,21 ~ 3,07 (m, 3H), 2,80 ~ 2,74 (m, 1H), 2,65 ~ 2,52 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,25 ~ 2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 ~ 1,86 (m, 4H), 1,70 ~ 1,59 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 583,3 (M^+ + H).

Ví dụ 198: Tổng hợp hợp chất 198: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 198

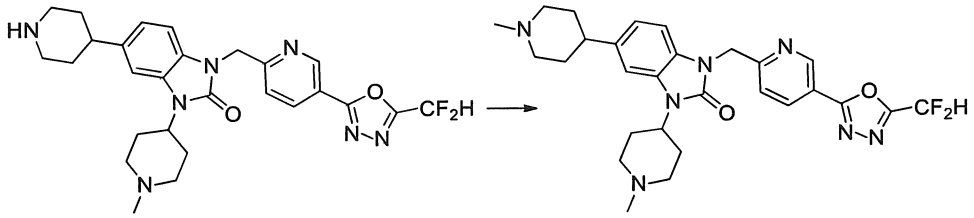


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,191 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 197 và trietylamin (0,053 ml, 0,382 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó metansulfonyl clorua (0,022 ml, 0,286 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,039 g, 33,9%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 ~ 7,83 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (brs, 1H), 7,05 ~ 6,79 (m, 3H), 5,19 (s, 1H), 4,50 ~ 4,44 (m, 1H), 3,96 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,08 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,02 (brs, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 ~ 2,74 (m, 2H), 2,70 ~ 2,66 (m, 1H), 2,65 ~ 2,61 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,96 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,90 ~ 1,84 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 619,3 (M^+ + H).

Ví dụ 199: Tổng hợp hợp chất 199: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3,5-bis(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 199

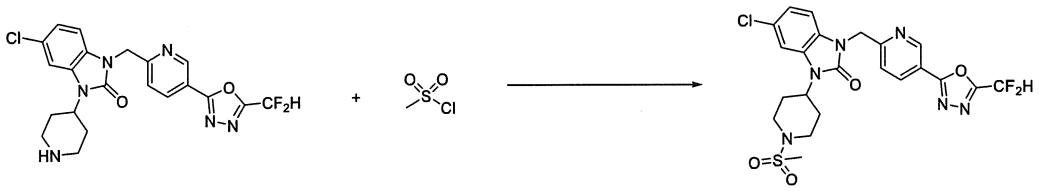


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,191 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 197 và formaldehit (37,00%, 0,023 g, 0,286 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,382 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 24,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 - 9,29 (m, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 - 6,81 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 11,3 Hz, 4H), 2,57 - 2,47 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,11 - 2,06 (m, 2H), 1,87 - 1,83 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 538,4 (M^+ + H).

Ví dụ 200: Tổng hợp hợp chất 200: 5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 200

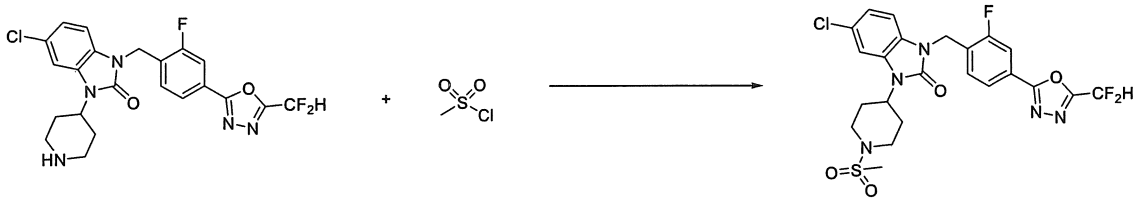


5-clo-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 97, trietylamin (0,060 ml, 0,434 mmol) và metansulfonyl clorua (0,034 ml, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,086 g, 73,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 10,3, 2,0 Hz, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 5H), 2,58 - 2,47 (m, 2H), 1,98 (dd, J = 12,3, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 201: Tổng hợp hợp chất 201: 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 201

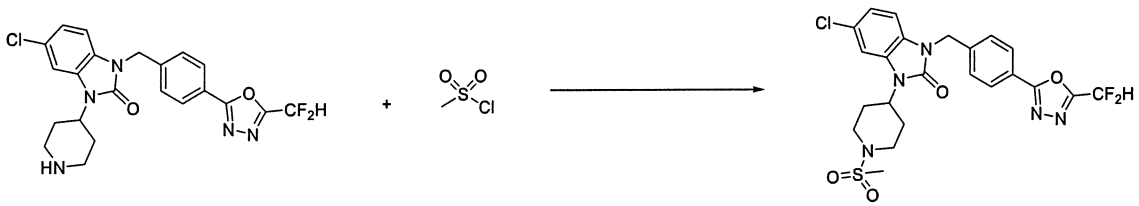


5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,209 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 101, trietylamin (0,058 ml, 0,419 mmol) và metansulfonyl clorua (0,032 ml, 0,419 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,086 g, 73,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,78 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 5H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 1,96 (dd, J = 12,3, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 556,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 202: Tổng hợp hợp chất 202: 5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 202



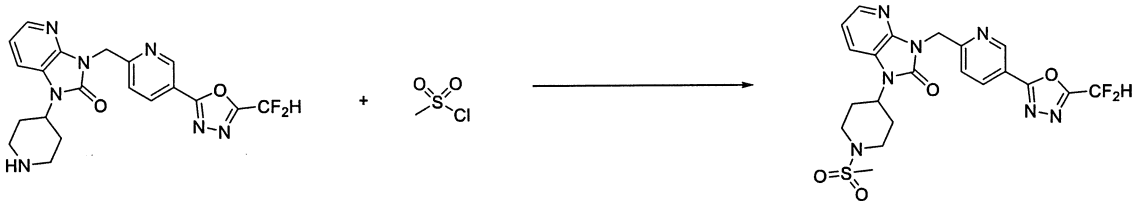
5-clo-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 99, trietylamin (0,061 ml, 0,435 mmol) và metansulfonyl clorua (0,034 ml, 0,435 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu

được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 85,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,74 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 2H), 2,88 - 2,85 (m, 5H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 1,96 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 538,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 203: Tổng hợp hợp chất 203: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 203

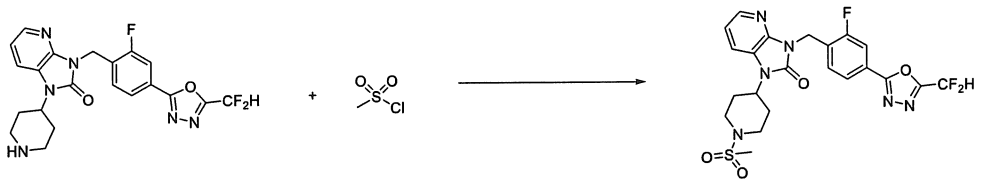


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,234 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 107, trietylamin (0,065 ml, 0,468 mmol) và metansulfonyl clorua (0,036 ml, 0,468 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 34,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 5,2, 1,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,05 - 6,78 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,3, 2,0 Hz, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 5H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,02 (dd, *J* = 12,4, 2,4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 506,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 204: Tổng hợp hợp chất 204: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 204

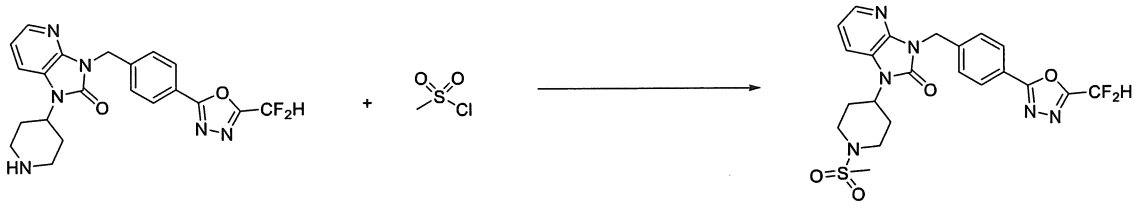


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,225 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 103, trietylamin (0,063 ml, 0,450 mmol) và metansulfonyl clorua (0,035 ml, 0,450 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,103 g, 87,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (dd, *J* = 5,2, 1,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,03 - 6,77 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 10,4, 1,9 Hz, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 5H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 1,98 (dd, *J* = 12,3, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 523,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 205: Tổng hợp hợp chất 205: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 205

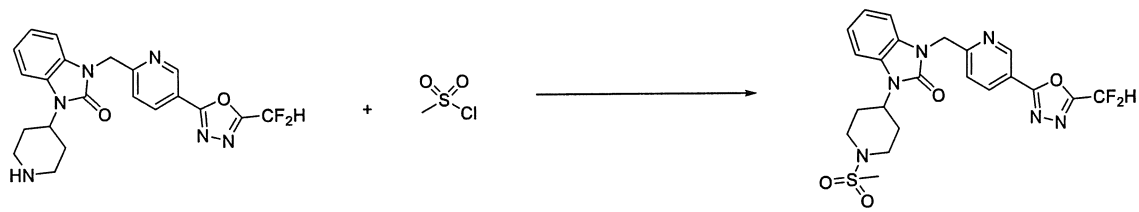


3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (0,100 g, 0,235 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 105, trietylamin (0,065 ml, 0,469 mmol) và metansulfonyl clorua (0,036 ml, 0,469 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,066 g, 55,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 - 8,03 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,76 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 5H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 505,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 206: Tổng hợp hợp chất 206: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 206



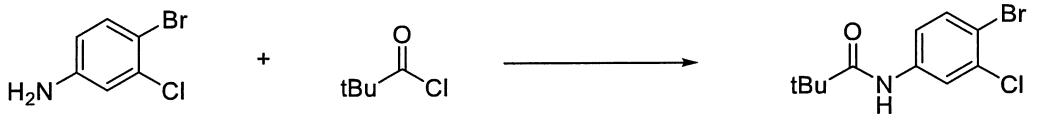
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,235 mmol), trietylamin (0,065 ml,

0,469 mmol) và metansulfonyl clorua (0,036 ml, 0,469 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,048 g, 40,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 23,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 - 6,79 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 5H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 1,98 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 505,0 (M^+ + 1).

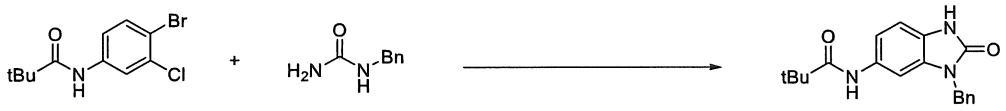
Ví dụ 207: Tổng hợp hợp chất 207: N-(3-benzyl-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pivalamit

Bước 1. Tổng hợp N-(4-brom-3-clophenyl)pivalamit



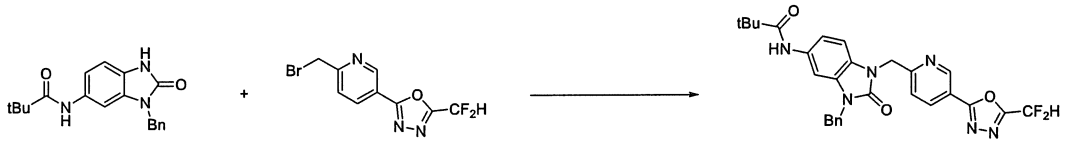
4-brom-3-cloanilin (0,500 g, 2,422 mmol), trietylamin (0,405 ml, 2,906 mmol) và trimetylaxetyl clorua (0,328 ml, 2,664 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,684 g, 97,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp N-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pivalamit



N-(4-brom-3-clophenyl)pivalamit (0,150 g, 0,516 mmol) được tạo ra ở bước 1, 1-benzylure (0,310 g, 2,065 mmol), BrettPhos paladi G3 (0,023 g, 0,026 mmol) và kali phosphat (0,263 g, 1,239 mmol) được hòa tan trong tert-butanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 110°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 65,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 207

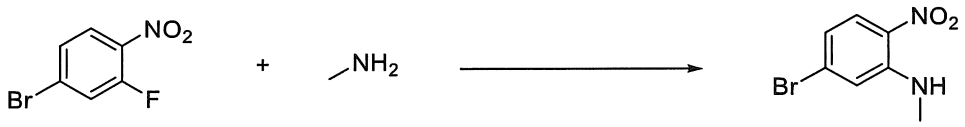


N-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pivalamit (0,110 g, 0,340 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,020 g, 0,510 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,109 g, 0,374 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 35,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 6H), 6,91 - 6,78 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 1,25 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 533,1 (M^+ + 1).

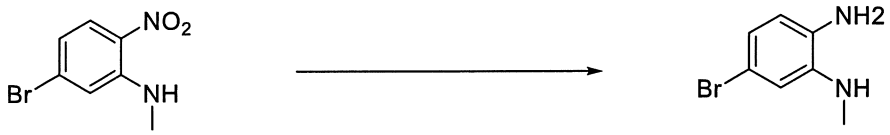
Ví dụ 208: Tổng hợp hợp chất 208: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 5-brom-N-metyl-2-nitroanilin



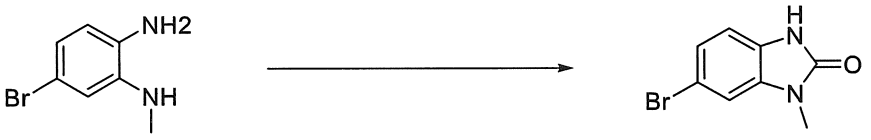
4-brom-2-flo-1-nitrobenzen (5,000 g, 22,727 mmol), metanamin (0,777 g, 25,000 mmol), kali cacbonat (6,282 g, 45,455 mmol) và kali iotua (0,377 g, 2,273 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hexan được rót vào hỗn hợp phản ứng được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (4,760 g, 90,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 5-brom-N^1-metylbenzen-1,2-diamin



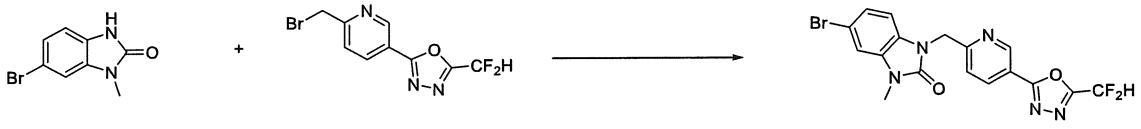
5-brom-N-metyl-2-nitroanilin (4,760 g, 20,602 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Raney nickel (400 mg, 10 wt%) được hòa tan trong metanol (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,000 g, 96,6%, chất lỏng màu đen).

Bước 3. Tổng hợp 6-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



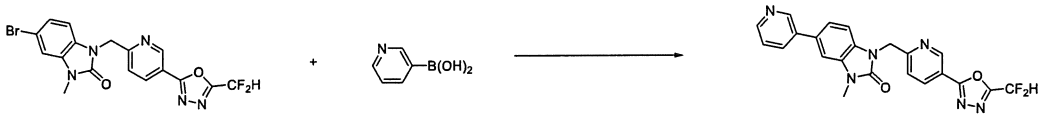
5-brom-N^1-metylbenzen-1,2-diamin (4,000 g, 19,894 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (2,773 ml, 19,894 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 3,871 g, 23,872 mmol) được hòa tan trong diclometan (60 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (3,935 g, 87,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



6-brom-1-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,930 g, 8,500 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (40 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,510 g, 12,750 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,712 g, 9,350 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 20 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,060 g, 55,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 208

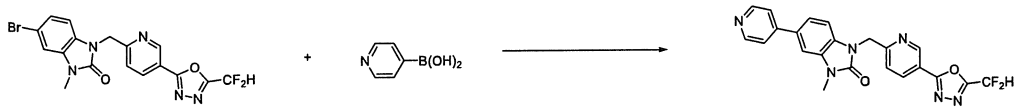


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4, axit pyridin-3-ylboronic (0,051 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,081 g, 54,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,78 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,50 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 533,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 209: Tổng hợp hợp chất 209: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 209



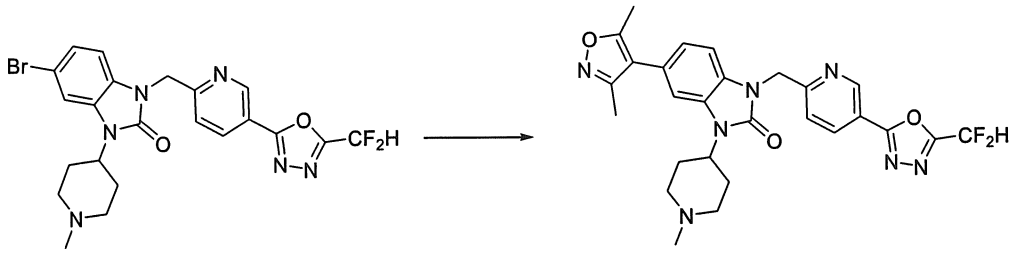
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, axit pyridin-4-ylboronic (0,051 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực

hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 22,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 - 6,79 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,53 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 436,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 210: Tổng hợp hợp chất 210: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 210

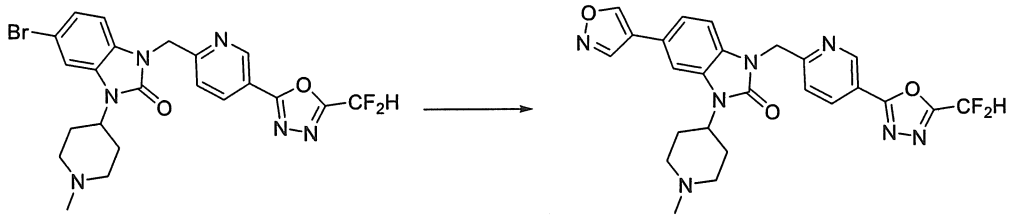


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,385 mmol), axit (3,5-dimetylisooxazol-4-yl)boronic (0,065 g, 0,462 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,013 g, 0,019 mmol) và xesi cacbonat (0,376 g, 1,155 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 48,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (brs, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,50 - 4,51 (m, 1H), 3,08 - 3,09 (m, 2H), 2,55 - 2,56 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,25 - 2,26 (m, 5H), 1,92 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536,3 (M+ + 1).

Ví dụ 211: Tổng hợp hợp chất 211: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(isoxazol-4-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 211

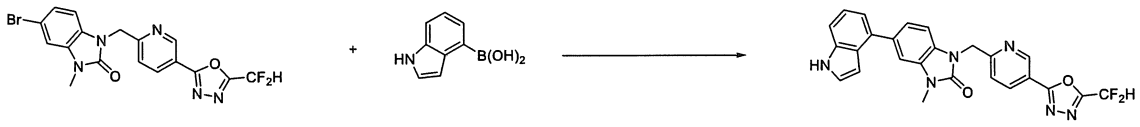


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,385 mmol), axit benzofuran-2-ylboronic (0,057 g, 0,462 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,013 g, 0,019 mmol) và xesi cacbonat (0,376 g, 1,155 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,008 g, 4,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (brs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (brs, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,54 - 4,55 (m, 1H), 3,16 - 3,17 (m, 2H), 2,69 (brs, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 1,94 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 508,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 212: Tổng hợp hợp chất 212: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(1H-indol-4-yl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 212

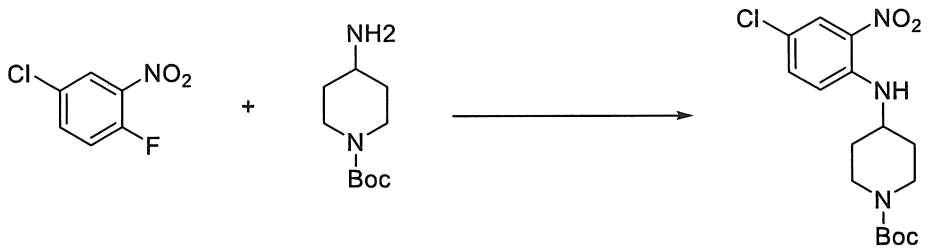


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,066 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,049 g, 30,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,24 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,52 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473,3 (M^+ + 1).

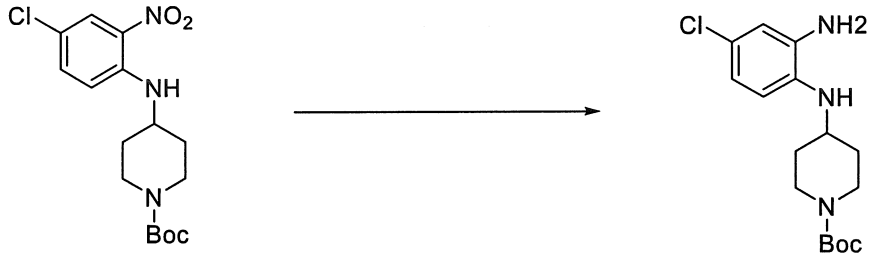
Ví dụ 213: Tổng hợp hợp chất 213: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-((4-clo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



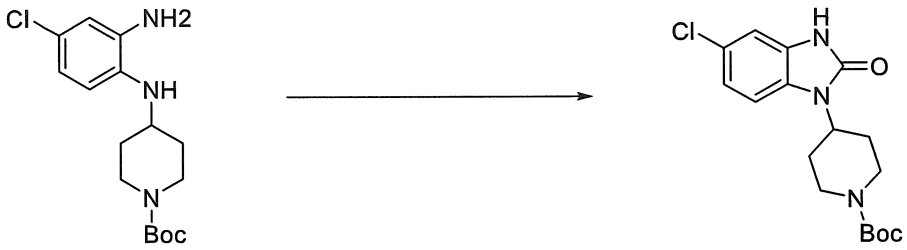
4-clo-1-flo-2-nitrobenzen (5,000 g, 28,484 mmol), tert-butyl 4-aminpiperidin-1-carboxylat (6,275 g, 31,332 mmol), kali cacbonat (7,873 g, 56,967 mmol) và kali iotua (0,473 g, 2,848 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (140 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước (200 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (10,100 g, 99,7%) dưới dạng chất rắn màu cam.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-((2-amin-4-clophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



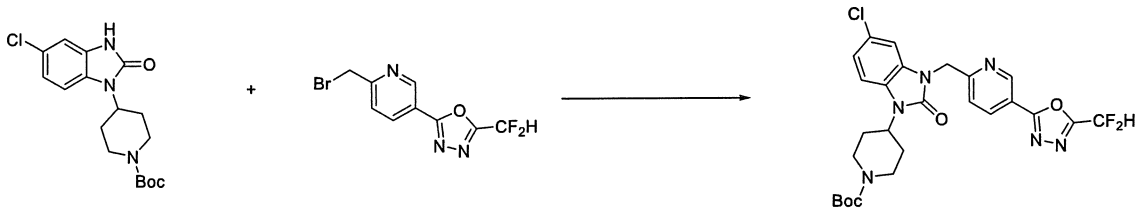
Tert-butyl 4-((4-clo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (10,100 g, 28,385 mmol) được tạo ra ở bước 1 và Raney nickel (1 g, 10 wt%) được hòa tan trong metanol (140 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (9,190 g, 99,4%, chất lỏng màu đen).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-clo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((2-amin-4-clophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (9,190 g, 28,204 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (3,931 ml, 28,204 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 5,488 g, 33,845 mmol) được hòa tan trong diclometan (80 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,660 g, 57,0%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

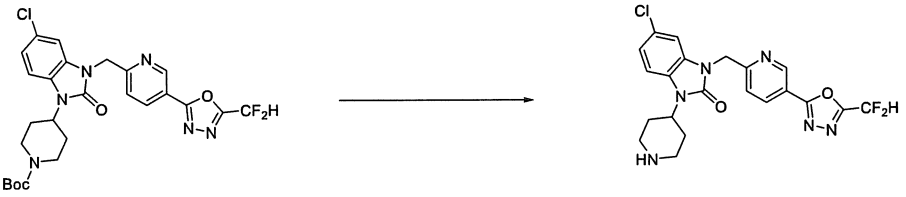
Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(5-clo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,000 g, 8,527 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (45 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,512 g, 12,790 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,721 g, 9,380 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng

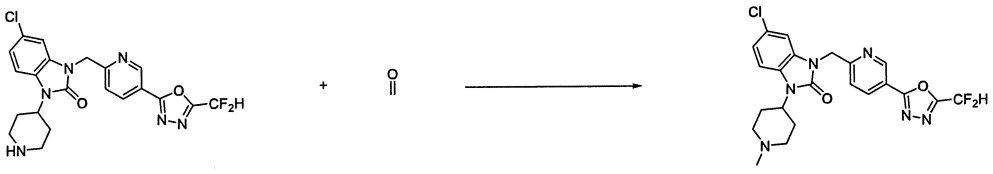
sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,270 g, 68,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5. Tổng hợp 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,270 g, 5,829 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (4,464 ml, 58,290 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,100 g, 78,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 213



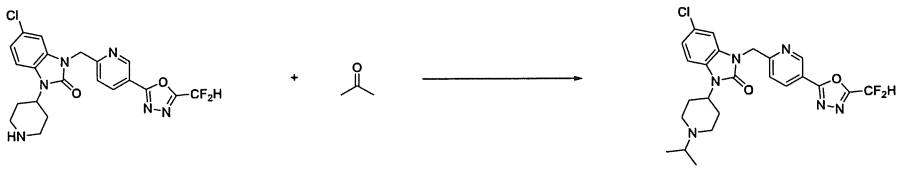
5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5, formaldehit (0,020 g, 0,651 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua

màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 77,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,79 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 3,00 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 11,8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 477,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 214: Tổng hợp hợp chất 214: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 214

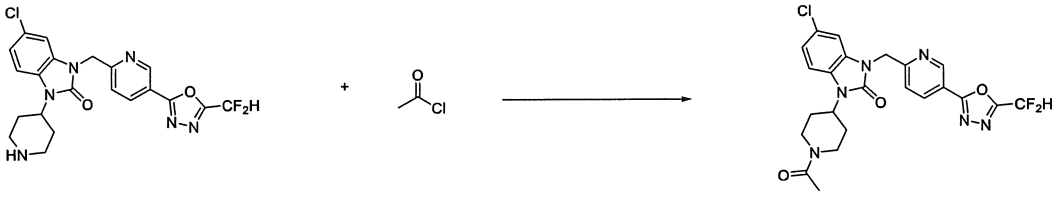


5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, propan-2-on (0,038 g, 0,651 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,075 g, 68,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 3,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 4H), 1,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 503,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 215: Tổng hợp hợp chất 215: 1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 215

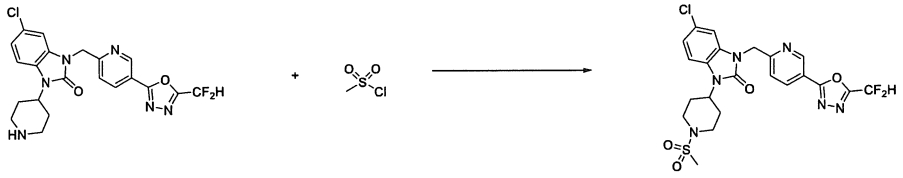


5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, axetyl clorua (0,031 ml, 0,434 mmol) và trietylamin (0,060 ml, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,096 g, 88,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 3H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,87 (dd, *J* = 11,6, 1,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 14,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 503,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 216: Tổng hợp hợp chất 216: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 216

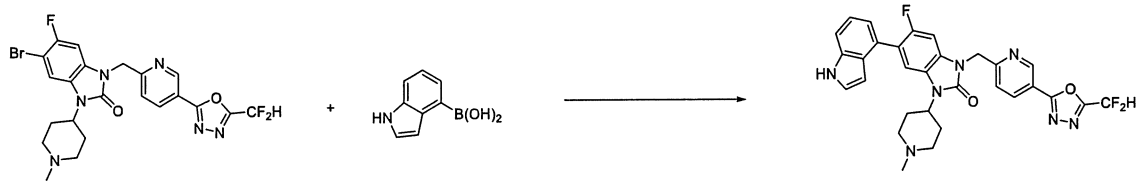


5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, metansulfonyl clorua (0,034 ml, 0,434 mmol) và trietylamin (0,060 ml, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 67,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 - 6,79 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,03 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,90 - 2,85 (m, 5H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 1,97 (d, J = 10,7 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 217: Tổng hợp hợp chất 217: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 217



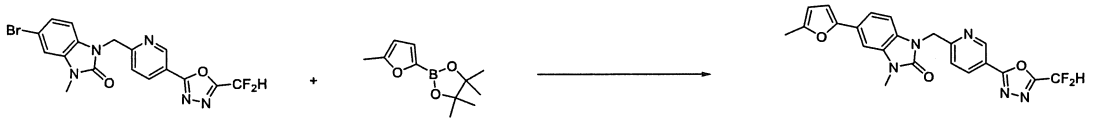
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,054 g, 0,335 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) và xesi

cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 16,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 146,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 2,99 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 10,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 574,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 218: Tổng hợp hợp chất 218: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(5-metylfuran-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 218



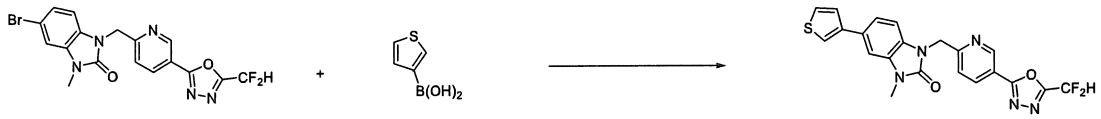
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-metylfuran-2-yl)-1,3,2-dioxabolan (0,086 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa

bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,073 g, 48,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 6,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,03 - 6,02 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,36 (d, J = 0,2 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 437,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 219: Tổng hợp hợp chất 219: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(thiophene-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 219



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, axit thiophen-3-ylboronic (0,053 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 43,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d,

J = 1,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,41 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 440,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 220: Tổng hợp hợp chất 220: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 220



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, axit (4-(metylsulfonyl)phenyl)boronic (0,083 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,096 g, 54,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,06 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 512,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 221: Tổng hợp hợp chất 221: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(1H-pyrazol-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 221



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,080 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 15,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 424,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 222: Tổng hợp hợp chất 222: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 222



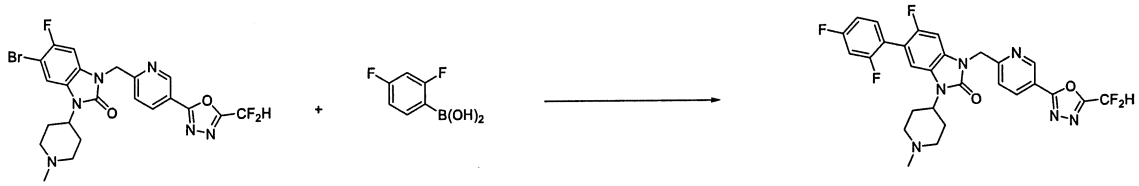
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, axit (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (0,052 g, 0,413 mmol), [1,1'-bis(di-

tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 11,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 - 6,79 (m, 4H), 6,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 438,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 223: Tổng hợp hợp chất 223: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(2,4-diflophenyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 223



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, axit (2,4-diflophenyl)boronic (0,053 g, 0,335 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế

bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 26,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,01 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,86 (dd, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 571,1 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 224: Tổng hợp hợp chất 224: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 224



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,330 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,064 g, 0,396 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,215 g, 0,660 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 33,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,92 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,46 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 491,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 225: Tổng hợp hợp chất 225: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 225



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,330 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (4-(metylsulfonyl)phenyl)boronic (0,079 g, 0,396 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,215 g, 0,660 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,073 g, 41,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 110,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,07 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 530,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 226: Tổng hợp hợp chất 226: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 226

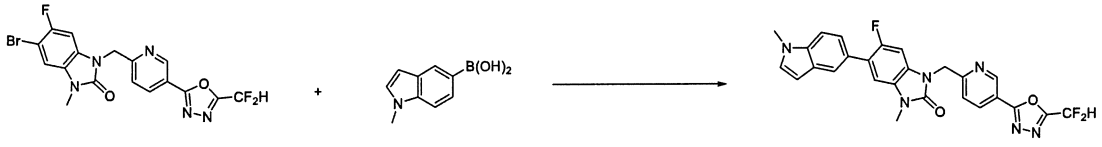


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,330 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (0,050 g, 0,396 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,215 g, 0,660 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,014 g, 9,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,80 (m, 3H), 6,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,78 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,48 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 456,22 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 227: Tổng hợp hợp chất 227: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 227



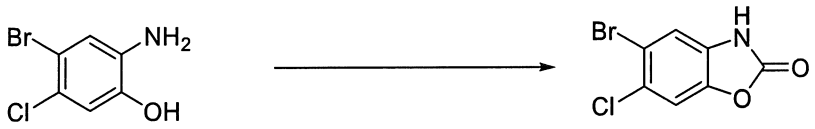
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,330 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (1-metyl-1H-indol-5-yl)boronic (0,069 g, 0,396 mmol), [1,1'-bis(di-

tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,011 g, 0,017 mmol) và xesi cacbonat (0,215 g, 0,660 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,047 g, 28,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,09 - 6,80 (m, 4H), 6,52 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 505,4 ($M^+ + 1$).

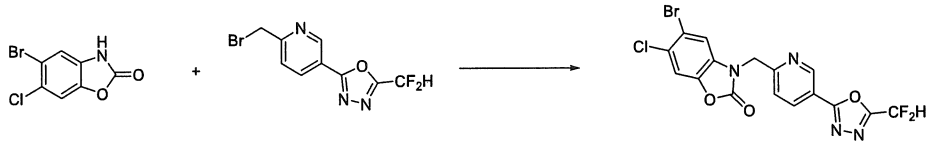
Ví dụ 228: Tổng hợp hợp chất 228: 5-brom-6-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp 5-brom-6-clobenzo[d]oxazol-2(3H)-on



2-amin-4-brom-5-clophenol (0,200 g, 0,899 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,219 g, 1,348 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,190 g, 85,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 228

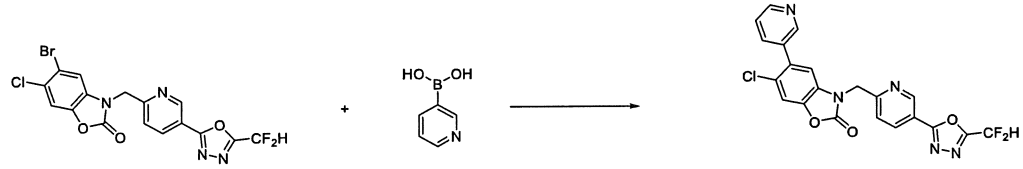


5-brom-6-clobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,190 g, 0,765 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,046 g, 1,147 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,244 g, 0,841 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,253 g, 72,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,25H), 5,20 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 229: Tổng hợp hợp chất 229: 6-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-(pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 229



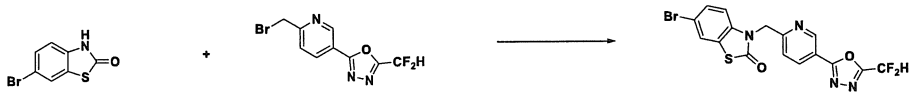
5-brom-6-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,200 g, 0,437 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,054 g, 0,437 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,028 g, 0,044 mmol) và xesi cacbonat (0,214 g, 0,656 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (10 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết

được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 50,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,77 ~ 7,74 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 ~ 7,36 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,23 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 456,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 230: Tổng hợp hợp chất 230: 6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 230

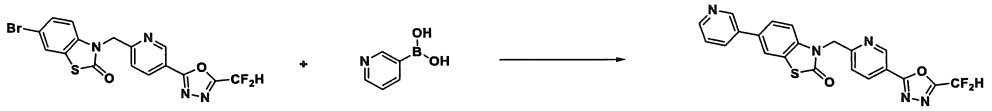


6-brombenzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,300 g, 1,304 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,078 g, 1,956 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,378 g, 1,304 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,309 g, 54,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,34 (s, 2H).

Ví dụ 231: Tổng hợp hợp chất 231: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 231

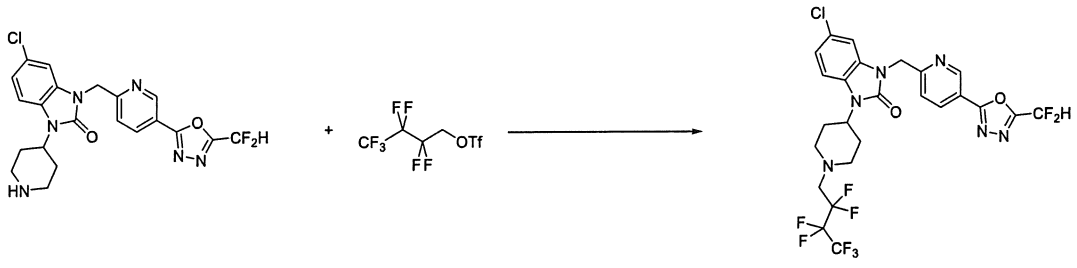


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,170 g, 0,387 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,062 g, 0,503 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,025 g, 0,039 mmol) và xesi cacbonat (0,189 g, 0,581 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 25 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 65,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ d 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,65 ~ 8,60 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,85 ~ 7,80 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 ~ 7,46 (m, 2H), 7,45 ~ 7,40 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,42 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 438,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 232: Tổng hợp hợp chất 232: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2,2,3,3,4,4,4-heptaflobutyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 232

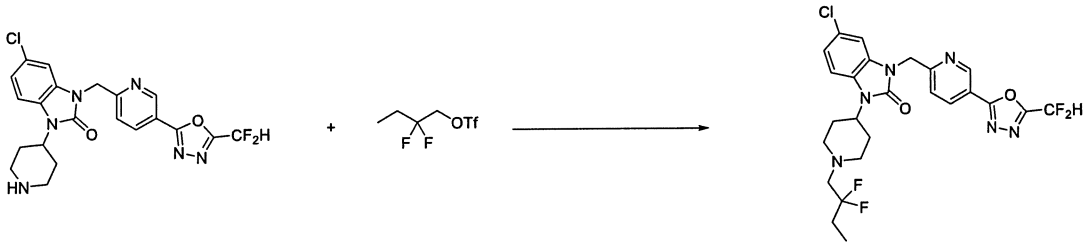


5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, kali cacbonat (0,060 g, 0,434 mmol) và 2,2,3,3,4,4,4-heptaflobutyl triflometansulfonat (0,079 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 36,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 - 6,79 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 4H), 2,61 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 1,82 (dd, J = 11,9, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 644,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 233: Tổng hợp hợp chất 233: 5-clo-1-(1-(2,2-diflobutyl)piperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 233



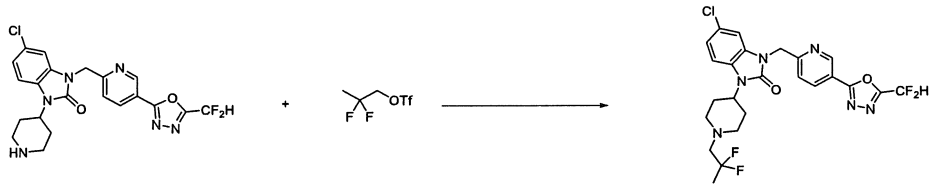
5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, kali cacbonat (0,060 g, 0,434 mmol) và 2,2-diflobutyl triflometansulfonat (0,058 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm

cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 65,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 - 6,79 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 2,73 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 4H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,80 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 552,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 234: Tổng hợp hợp chất 234: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2,2-diflopropyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 234



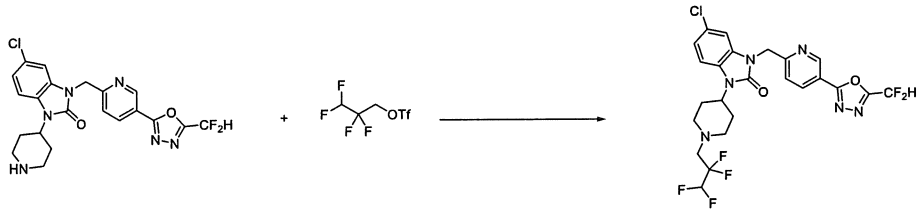
5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, kali cacbonat (0,060 g, 0,434 mmol) và 2,2-diflopropyl triflometansulfonat (0,054 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,082 g, 70,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,22

(s, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 2,73 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 4H), 1,82 - 1,78 (m, 2H), 1,67 (t, J = 18,7 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 540,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 235: Tổng hợp hợp chất 235: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2,2,3,3-tetrafloropropyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 235

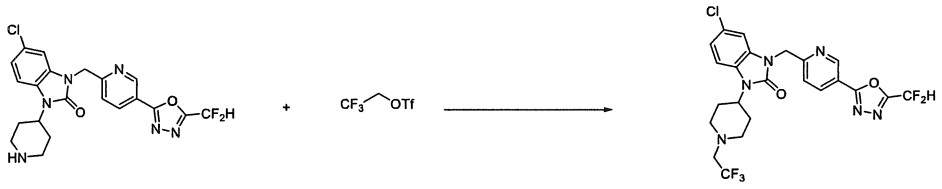


5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, kali cacbonat (0,060 g, 0,434 mmol) và 2,2,3,3-tetrafloropropyl triflometansulfonat (0,063 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,101 g, 80,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,12 - 6,92 (m, 4H), 6,20 - 5,90 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,11 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 2,55 - 2,39 (m, 4H), 1,82 (dd, J = 11,1, 3,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 576,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 236: Tổng hợp hợp chất 236: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 236

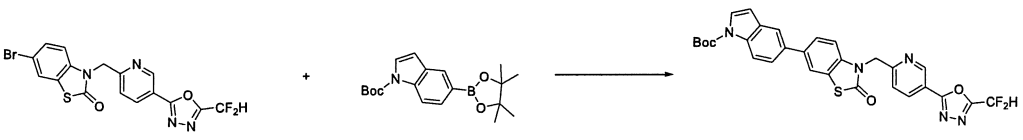


5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, kali cacbonat (0,060 g, 0,434 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,055 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,087 g, 73,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,05 (q, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 1,82 (dd, *J* = 11,9, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 545,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 237: Tổng hợp hợp chất 237: tert-butyl 5-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-1H-indol-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 237



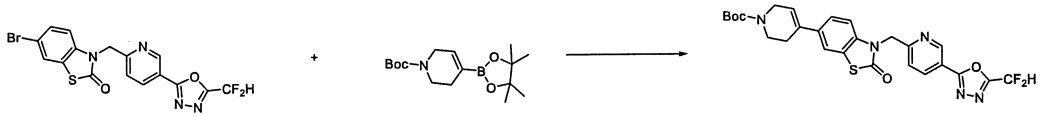
6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,150 g, 0,342 mmol), tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-indol-1-carboxylat (0,141 g, 0,410 mmol), [1,1'-

bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,022 g, 0,034 mmol) và xesi cacbonat (0,167 g, 0,512 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 6,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 ~ 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,54 ~ 7,48 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 6,62 (dd, J = 3,7, 0,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,70 (s, 9H).

Ví dụ 238: Tổng hợp hợp chất 238: tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 238



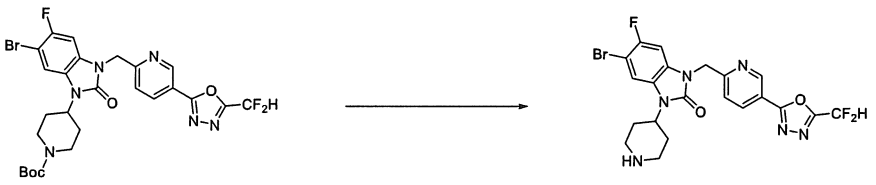
6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,700 g, 1,594 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,591 g, 1,912 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,104 g, 0,159 mmol) và xesi cacbonat (0,779 g, 2,391 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô

đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,442 g, 51,2%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 ~ 9,30 (m, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,48 ~ 7,44 (m, 2H), 7,28 ~ 7,25 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 6,00 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,05 ~ 4,00 (m, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,50 ~ 2,49 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

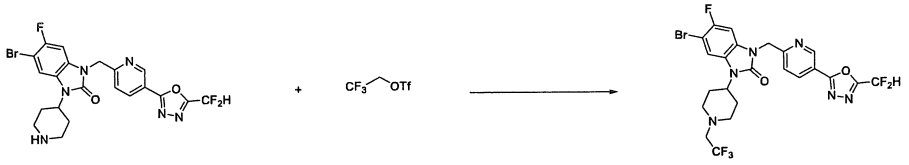
Ví dụ 239: Tổng hợp hợp chất 239: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



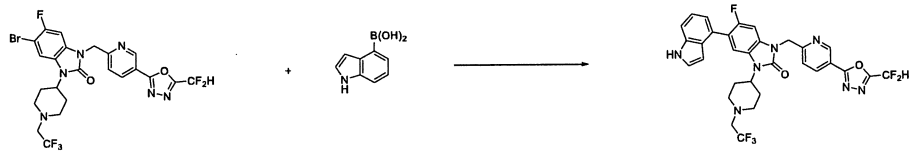
Tert-butyl 4-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,750 g, 4,411 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 149 và axit trifloaxetic (3,378 ml, 44,111 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,100 g, 91,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,400 g, 0,764 mmol) được tạo ra ở bước 1, kali cacbonat (0,211 g, 1,529 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,177 g, 0,764 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,380 g, 82,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 239

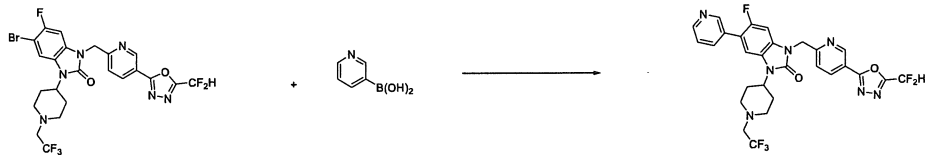


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,248 mmol) được tạo ra ở bước 2, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,048 g, 0,297 mmol), xesi cacbonat (0,161 g, 0,496 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,045 g, 28,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,09 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,01 (q, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,43 (m, 4H), 1,86 (dd, *J* = 11,7, 2,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 642,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 240: Tổng hợp hợp chất 240: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(pyridin-3-yl)-3-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 240



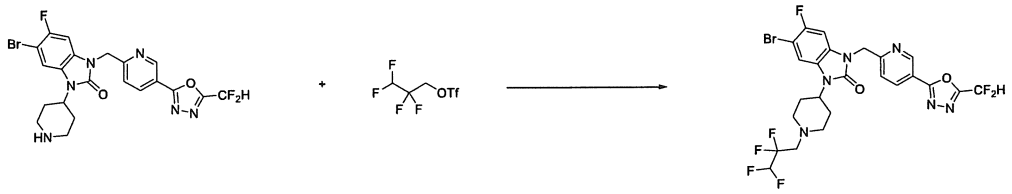
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,248 mmol) được tạo ra ở bước 2 của hợp chất 239, axit pyridin-3-ylboronic (0,037 g, 0,297 mmol), xesi cacbonat (0,161 g, 0,496 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,123 g, 82,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 3,13 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H),

3,05 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,52 - 2,24 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 604,1 (M^+ + 1).

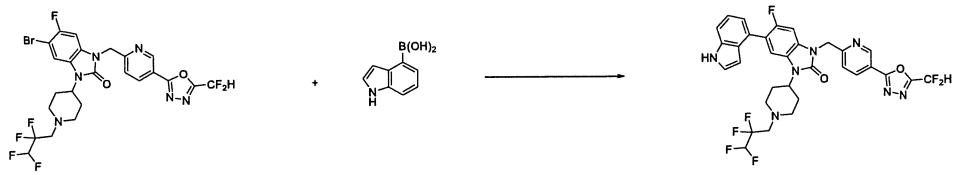
Ví dụ 241: Tổng hợp hợp chất 241: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-(2,2,3,3-tetraflopropyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(2,2,3,3-tetraflopropyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,400 g, 0,764 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 239, kali cacbonat (0,211 g, 1,529 mmol) và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulfonat (0,202 g, 0,764 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,350 g, 71,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 241



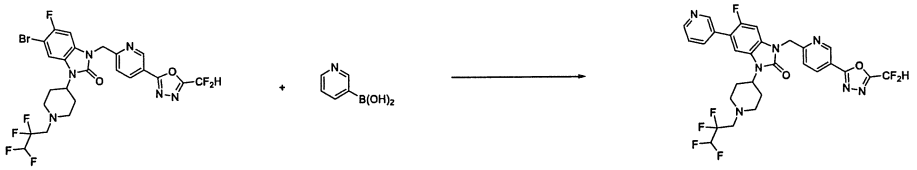
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(2,2,3,3-tetraflopropyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g,

0,235 mmol) được tạo ra ở bước 1, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,045 g, 0,282 mmol), xesi cacbonat (0,153 g, 0,471 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,112 g, 70,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 2H), 6,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,13 - 5,84 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 3,09 - 3,07 (m, 2H), 2,92 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 4H), 1,86 - 1,85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 673,9 (M^+ + 1).

Ví dụ 242: Tổng hợp hợp chất 242: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(pyridin-3-yl)-3-(1-(2,2,3,3-tetrafloropropyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 242



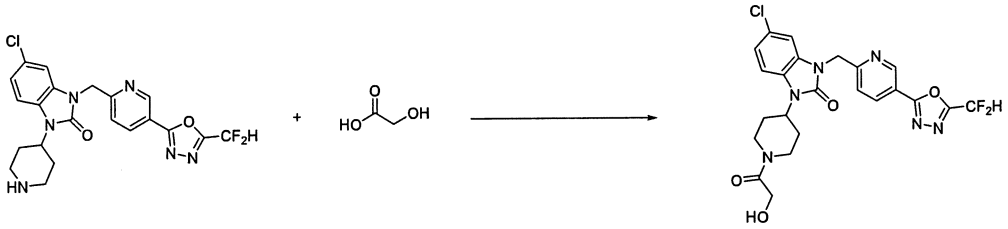
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(2,2,3,3-tetrafloropropyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,235 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 241, axit pyridin-3-ylboronic (0,035 g, 0,282 mmol), xesi cacbonat (0,153 g, 0,471 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,012 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi

sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,095 g, 63,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,16 - 5,86 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 3,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 2,54 - 2,41 (m, 4H), 1,84 (d, J = 9,8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 636,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 243: Tổng hợp hợp chất 243: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 243



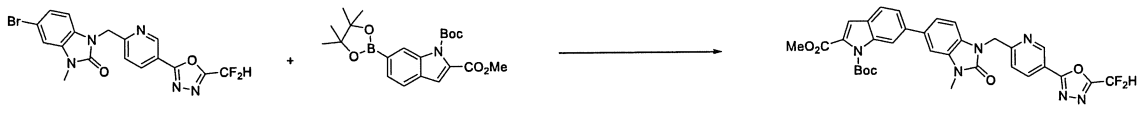
5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, axit 2-hydroxyaxetic (0,018 g, 0,239 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl)carbodiimit (EDC, 0,067 g, 0,434 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,059 g, 0,434 mmol) và trietylamin (0,091 ml, 0,651 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung

dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,084 g, 74,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 3H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,83 - 4,82 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,21 (q, J = 13,9 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,81 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 1,95 (d, J = 12,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519,4 (M^+ + 1).

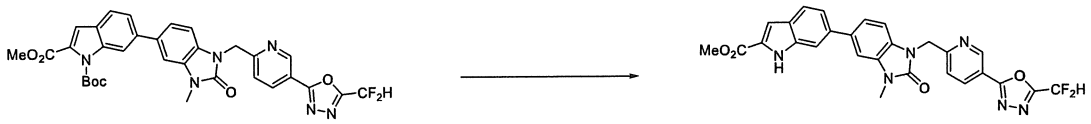
Ví dụ 244: Tổng hợp hợp chất 244: metyl 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-indol-2-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp 1-(tert-butyl) 2-metyl 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,458 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, 1-(tert-butyl) 2-metyl 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (0,221 g, 0,550 mmol), xesi cacbonat (0,299 g, 0,917 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,015 g, 0,023 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 50,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 244

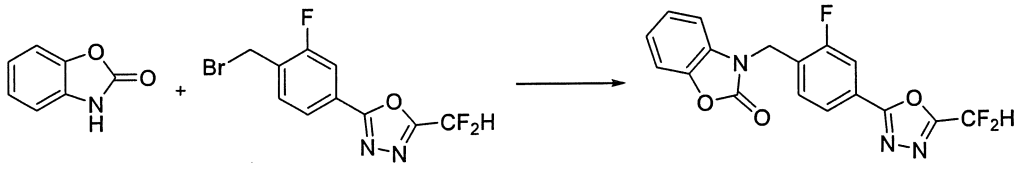


1-(tert-butyl) 2-metyl 6-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (0,150 g, 0,238 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,182 ml, 2,379 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Diclometan (10 ml) được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng diclometan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,075 g, 59,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,54 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 531,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 245: Tổng hợp hợp chất 245: 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 245



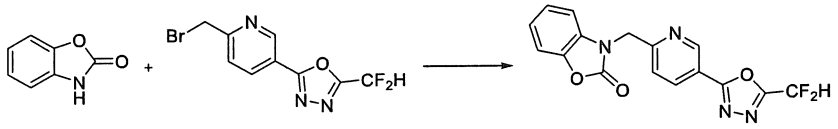
Benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,740 mmol), 2-(4-(brommetyl)-3-flophenyl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,250 g, 0,814 mmol), kali cacbonat (0,153 g, 1,110 mmol) và kali iotua (0,012 g, 0,074 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng

được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng etyl axetat, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,191 g, 71,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 5,23 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 362,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 246: Tổng hợp hợp chất 246: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 246

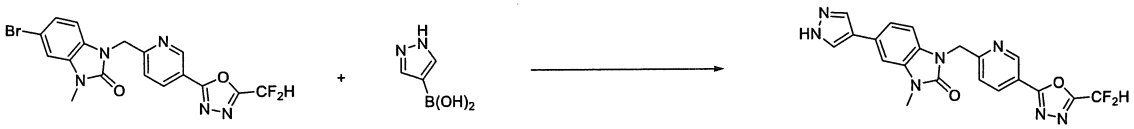


Benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,115 g, 0,851 mmol), 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,247 g, 0,851 mmol), kali cacbonat (0,176 g, 1,277 mmol) và kali iotua (0,014 g, 0,085 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng etyl axetat, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,160 g, 54,6%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 3H), 5,32 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 345,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 247: Tổng hợp hợp chất 247: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 247

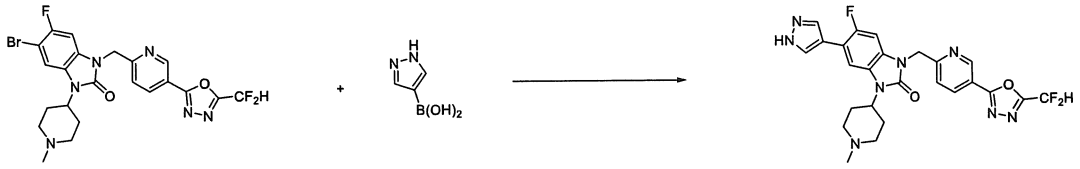


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,344 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 208, axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic (0,050 g, 0,447 mmol), xesi cacbonat (0,224 g, 0,688 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,022 g, 0,034 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,064 g, 43,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 424,0 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 248: Tổng hợp hợp chất 248: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 248

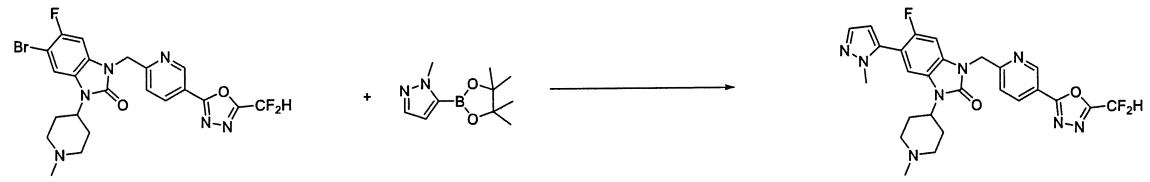


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic (0,037 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 28,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 3,18 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,90 (d, J = 10,7 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 525,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 249: Tổng hợp hợp chất 249: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 249

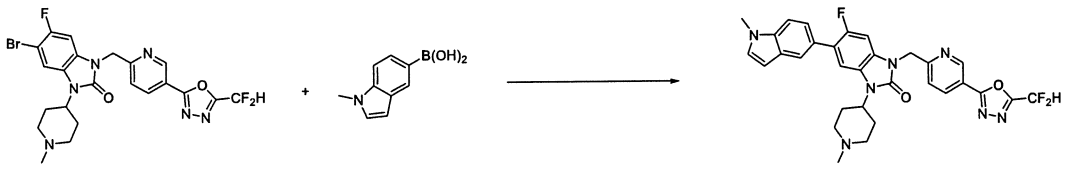


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,070 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 27,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,74 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,00 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,84 (dd, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 250: Tổng hợp hợp chất 250: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 250



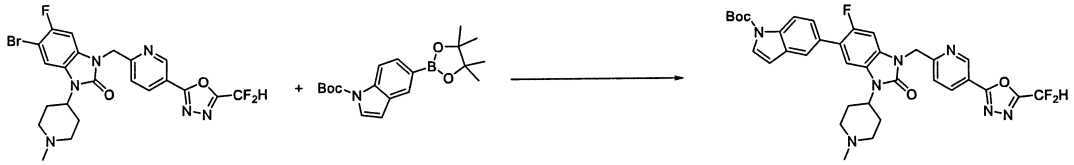
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, axit (1-metyl-1H-indol-5-yl)boronic (0,059 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-

butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,3 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,101 g, 61,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,06 - 6,79 (m, 3H), 6,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,01 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 10,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 588,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 251: Tổng hợp hợp chất 251: tert-butyl 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-indol-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 251



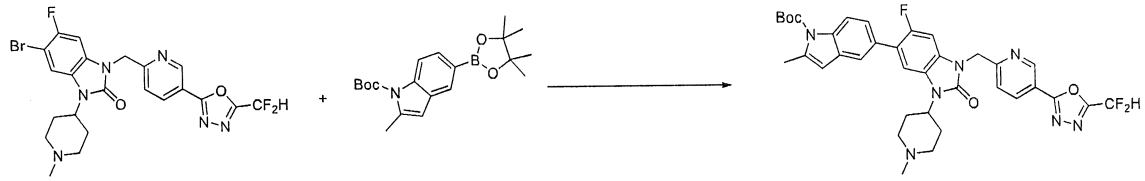
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-indol-1-carboxylat (0,115 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa

được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,124 g, 65,9%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 - 2,15 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 2H), 1,68 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 674,19 (M^+ + 1).

Ví dụ 252: Tổng hợp hợp chất 252: tert-butyl 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-2-metyl-1H-indol-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 252



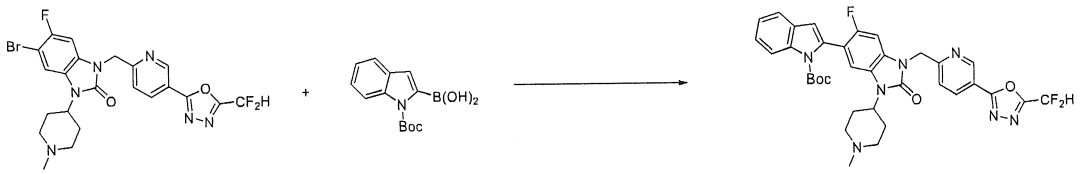
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, tert-butyl 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-indol-1-carboxylat (0,120 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,112 g, 58,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 17,7, 11,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,03 - 3,01 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 1,88 - 1,86 (m, 2H), 1,68 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 688,48 (M^+ + 1).

Ví dụ 253: Tổng hợp hợp chất 253: tert-butyl 2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-indol-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 253



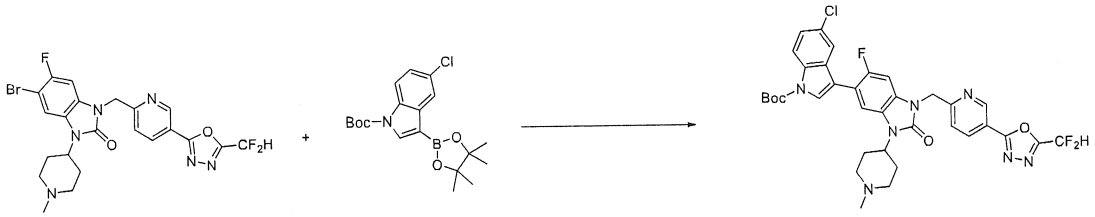
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, axit (1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl)boronic (0,087 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,139 g, 73,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J

= 5,8 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,00 - 2,98 (m, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 674,19 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 254: Tổng hợp hợp chất 254: tert-butyl 2-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-indol-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 254

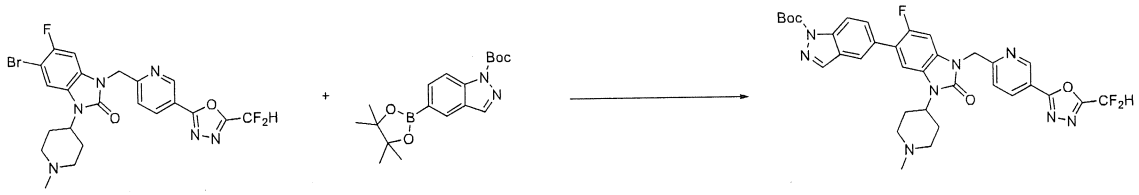


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, tert-butyl 5-clo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-indol-1-carboxylat (0,127 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,134 g, 68,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 3,02 - 2,99 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 1,88 - 1,86 (m, 2H), 1,67 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 708,40 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 255: Tổng hợp hợp chất 255: tert-butyl 5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-1H-indazol-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 255

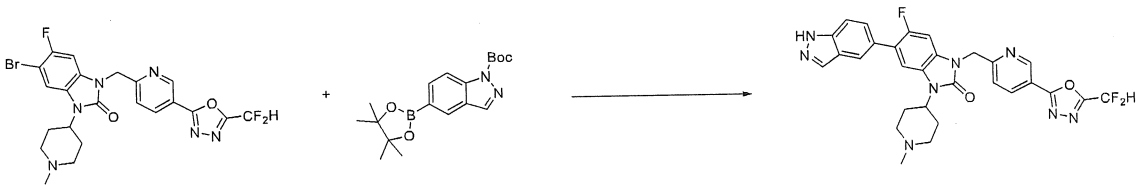


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-indazol-1-carboxylat (0,115 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 35,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 8,20 - 8,18 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,72 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 675,04 (M^+ + 1).

Ví dụ 256: Tổng hợp hợp chất 256: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indazol-5-yl)-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 256

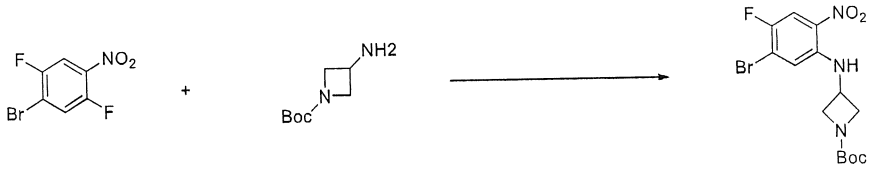


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 3 của hợp chất 149, tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-indazol-1-carboxylat (0,115 g, 0,335 mmol), xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 22,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,37 (s, 1H), 9,29 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 5H), 6,93 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 3,17 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 10,8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 575,02 (M^+ + 1).

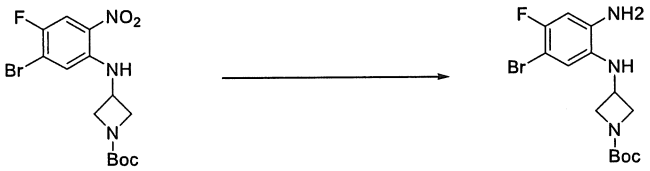
Ví dụ 257: Tổng hợp hợp chất 257: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-metylazetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat



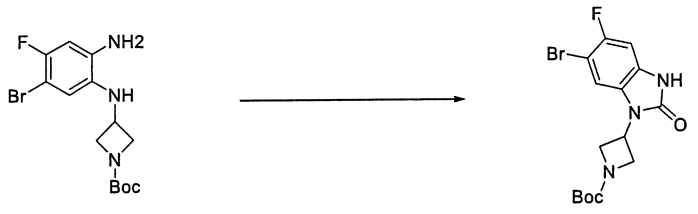
1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (5,000 g, 21,009 mmol), tert-butyl 3-aminazetidin-1-carboxylat (4,704 g, 27,312 mmol), kali cacbonat (5,807 g, 42,019 mmol) và kali iotua (0,349 g, 2,101 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 5 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (7,450 g, 90,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat



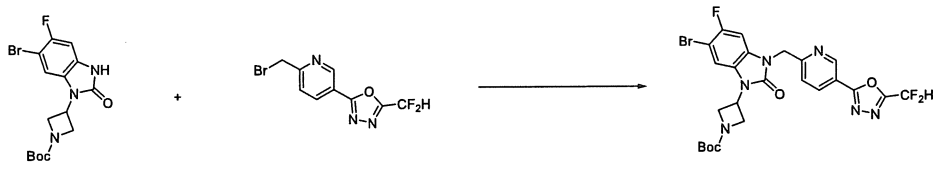
Tert-butyl 3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat (7,450 g, 19,092 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel (750 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở 60°C trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (6,830 g, 99,3%, chất rắn màu đen).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



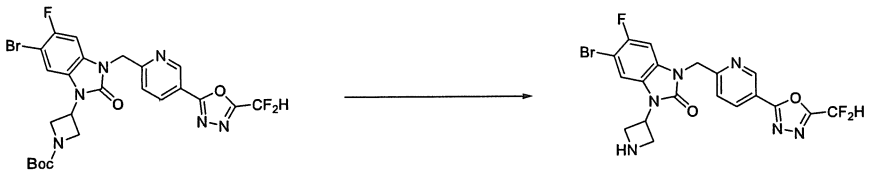
Tert-butyl 3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat (7,450 g, 20,681 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (2,883 ml, 20,681 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 4,360 g, 26,886 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,820 g, 35,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



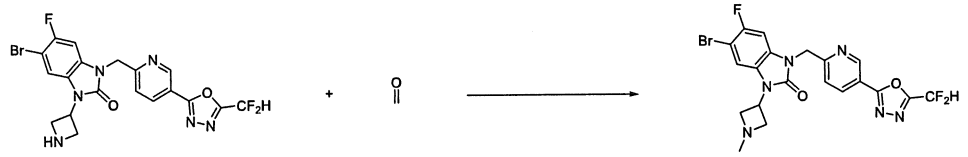
Tert-butyl 3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (2,810 g, 7,276 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (40 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,436 g, 10,913 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,321 g, 8,003 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,950 g, 68,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp 1-(azetidin-3-yl)-6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



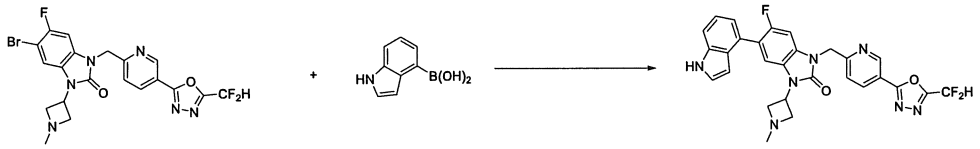
Tert-butyl 3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (2,900 g, 4,871 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (3,730 ml, 48,708 mmol) được hòa tan trong diclometan (25 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 80 đến 100%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,290 g, 94,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylazetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



1-(azetidin-3-yl)-6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,540 g, 3,109 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (1,318 g, 6,219 mmol) và formaldehit (dung dịch 37,00% trong nước, 0,701 ml, 9,328 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,570 g, 36,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 257

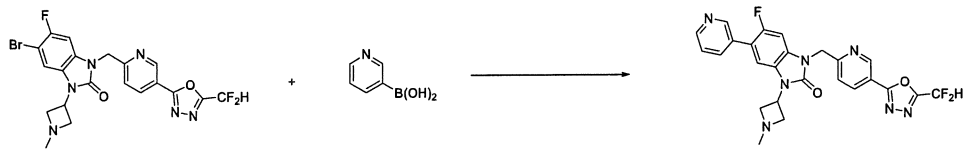


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylazetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,140 g, 0,275 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,053 g, 0,330 mmol), xesi cacbonat (0,179 g, 0,550 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 23,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 4H), 2,43 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 545,98 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 258: Tổng hợp hợp chất 258: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylazetidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 258

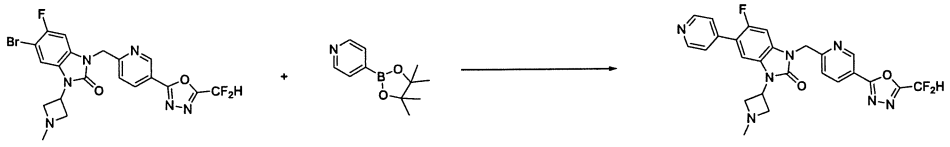


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylazetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,140 g, 0,275 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 257, axit pyridin-3-ylboronic (0,041 g, 0,330 mmol), xesi cacbonat (0,179 g, 0,550 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 36,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 3,91 - 5,05 (m, 4H), 2,51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 508,20 (M^+ + 1).

Ví dụ 259: Tổng hợp hợp chất 259: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylazetidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 259



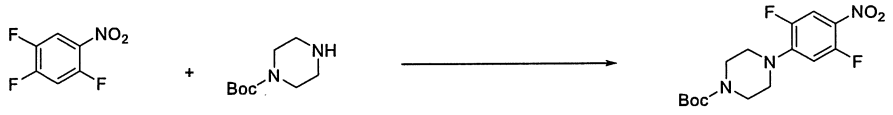
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylazetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,140 g, 0,275 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 257, 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin (0,068 g, 0,330 mmol), xesi cacbonat (0,179 g, 0,550 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi

sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 14,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 4H), 2,55 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 508,6 (M^+ + 1).

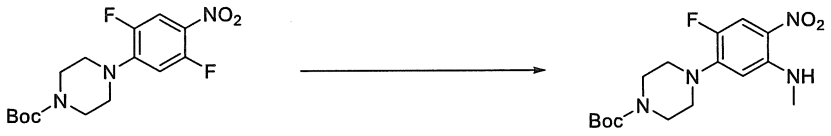
Ví dụ 260: Tổng hợp hợp chất 260: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat



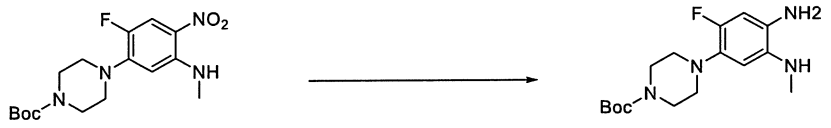
1,2,4-triflo-5-nitrobenzen (3,660 g, 20,669 mmol), kali cacbonat (2,999 g, 21,702 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,042 g, 21,702 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (80 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,660 g, 79,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-flo-5-(metylamin)-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat



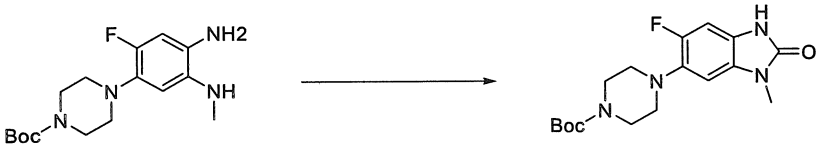
Tert-butyl 4-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (5,660 g, 16,486 mmol) được tạo ra ở bước 1, metylamin (dung dịch 33,00% trong EtOH, 1,368 ml, 19,783 mmol), kali cacbonat (4,557 g, 32,971 mmol) và kali iotua (0,274 g, 1,649 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (80 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,470 g, 59,4%) dưới dạng chất rắn màu cam.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-(metylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat



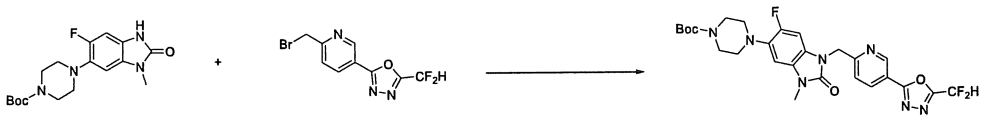
Tert-butyl 4-(2-flo-5-(metylamin)-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (3,460 g, 9,764 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong metanol (40 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (350 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được mà không có chất rắn dưới áp suất thấp. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,020 g, 95,3%) dưới dạng chất rắn màu tím.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat



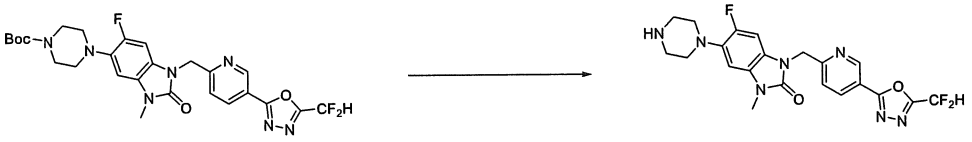
Tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-(metylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat (3,020 g, 9,309 mmol) được tạo ra ở bước 3, trietylamin (1,298 ml, 9,309 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,811 g, 11,171 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,000 g, 92,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat



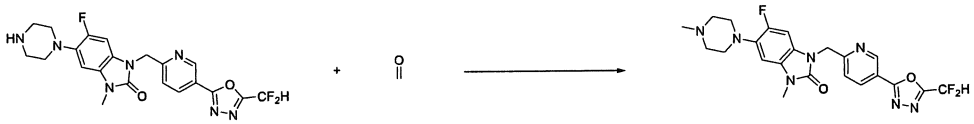
Tert-butyl 4-(6-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat (3,000 g, 8,562 mmol) được tạo ra ở bước 4 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (40 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,514 g, 12,843 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (2,732 g, 9,418 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 40 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,950 g, 61,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat (3,000 g, 5,361 mmol) được tạo ra ở bước 5 và axit trifloaxetic (4,106 ml, 53,615 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,150 g, 87,3%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 260

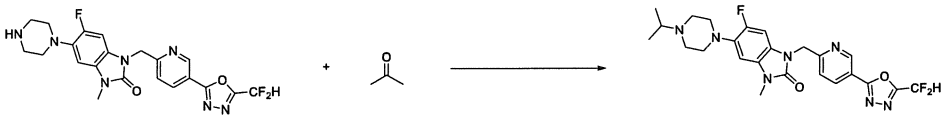


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,435 mmol) và formaldehit (0,020 g, 0,653 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 68,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,03 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 2,26 - 2,26 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 474,27 (M^+ + 1).

Ví dụ 261: Tổng hợp hợp chất 261: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 261

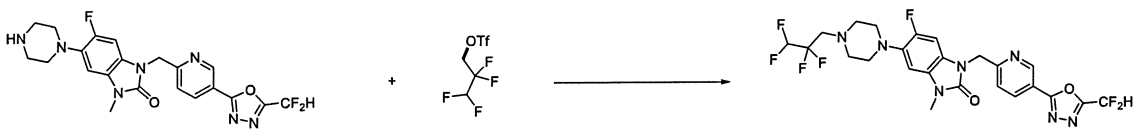


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 260, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,435 mmol) và propan-2-on (0,038 g, 0,653 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,107 g, 97,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05 - 3,03 (m, 4H), 2,74 - 2,67 (m, 5H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 502,05 (M^+ + 1).

Ví dụ 262: Tổng hợp hợp chất 262: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(4-(2,2,3,3-tetrafloropropyl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 262

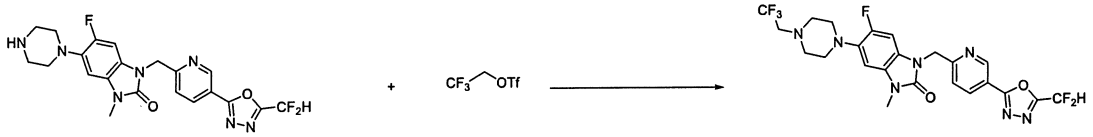


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 260, kali cacbonat (0,060 g, 0,435 mmol) và 2,2,3,3-tetraflopropyl triflometansulfonat (0,063 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,095 g, 75,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,16 - 5,86 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 4,6 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 573,96 (M^+ + 1).

Ví dụ 263: Tổng hợp hợp chất 263: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 263



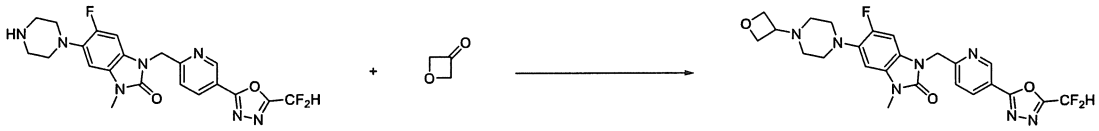
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 260, kali cacbonat (0,060 g, 0,435 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,056 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký

cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,092 g, 78,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,06 - 2,98 (m, 6H), 2,84 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 541,94 (M^+ + 1).

Ví dụ 264: Tổng hợp hợp chất 264: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 264

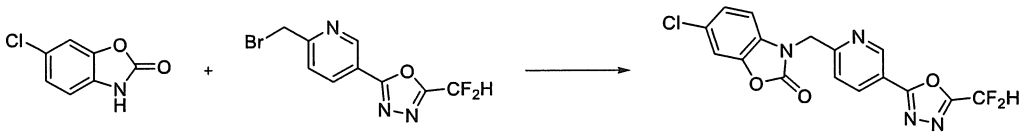


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 260, natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,435 mmol) và oxetan-3-on (0,047 g, 0,653 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,055 g, 48,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,64 (td, *J* = 12,4, 6,1 Hz, 4H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 4H), 2,60 - 2,45 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 516,08 (M^+ + 1).

Ví dụ 265: Tổng hợp hợp chất 265: 6-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 265

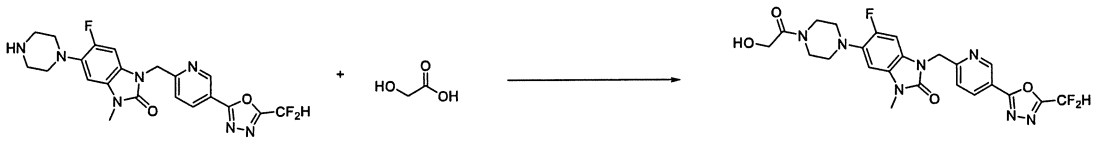


6-clobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,113 g, 0,666 mmol), 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,213 g, 0,733 mmol), kali cacbonat (0,138 g, 1,000 mmol) và kali iotua (0,011 g, 0,067 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó diclometan được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng diclometan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,124 g, 49,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,44 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 379,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 266: Tổng hợp hợp chất 266: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(4-(2-hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 266



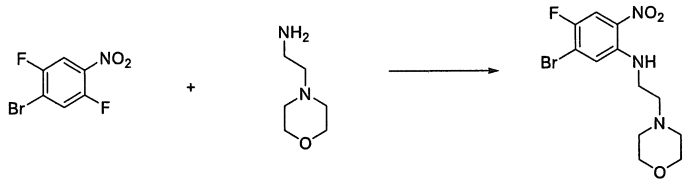
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 260, axit 2-hydroxyaxetic (0,018 g, 0,239 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl) carbodiimit (EDC, 0,068 g, 0,435 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,059 g, 0,435 mmol) và trietylamin (0,061 ml, 0,435 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được

thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 54,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,81 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 5H), 3,05 - 2,95 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 518,00 ($M^+ + 1$).

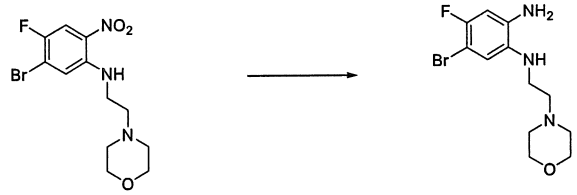
Ví dụ 267: Tổng hợp hợp chất 267: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp 5-brom-4-flo-N-(2-morpholinoetyl)-2-nitroanilin



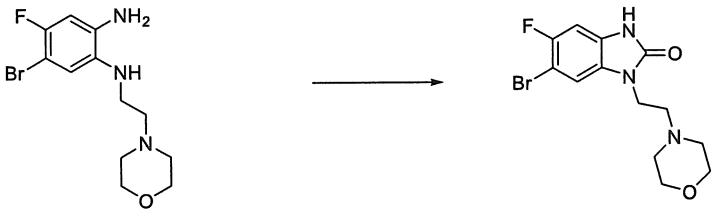
1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (2,000 g, 8,404 mmol), 2-morpholinoetan-1-amin (1,313 g, 10,084 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,196 ml, 12,606 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5 ml) ở 65°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó etyl axetat (20 ml) và hexan (10 ml) được đưa vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,500 g, 85,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 5-brom-4-flo-N^1-(2-morpholinoetyl)benzen-1,2-diamin



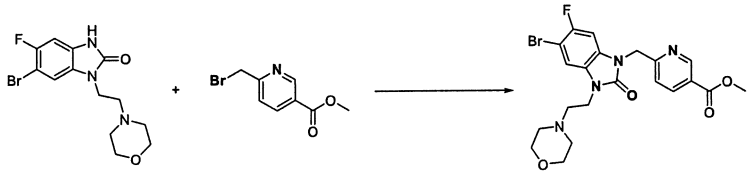
5-brom-4-flo-N-(2-morpholinoetyl)-2-nitroanilin (2,500 g, 7,180 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong etanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel được bổ sung từ từ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,800 g, 78,8%, chất rắn màu đen).

Bước 3. Tổng hợp 6-brom-5-flo-1-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-4-flo-N[1]-(2-morpholinoetyl)benzen-1,2-diamin (1,800 g, 5,657 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,376 g, 8,485 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,230 g, 63,2%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

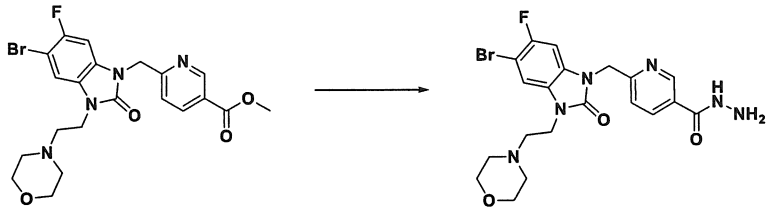
Bước 4. Tổng hợp metyl 6-((5-brom-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat



6-brom-5-flo-1-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (2,000 g, 5,811 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,349 g, 8,716 mmol) được thêm vào dung

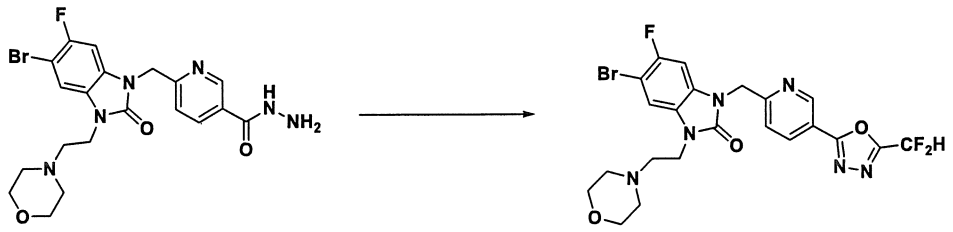
dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 6-(brommetyl)nicotinat (1,337 g, 5,811 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,160 g, 40,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5. Tổng hợp 6-((5-brom-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazua



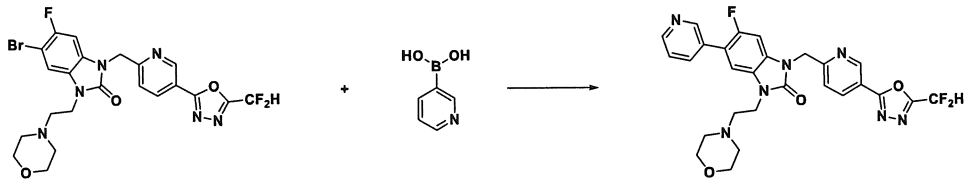
Metyl 6-((5-brom-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat (1,160 g, 2,351 mmol) được tạo ra ở bước 4 và hydrazin monohydrat (2,286 ml, 47,027 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,652 g, 56,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



6-((5-brom-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinohydrazua (0,652 g, 1,322 mmol) được tạo ra ở bước 5, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,493 ml, 3,965 mmol) và imidazol (0,270 g, 3,965 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,600 g, 82,0%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 267



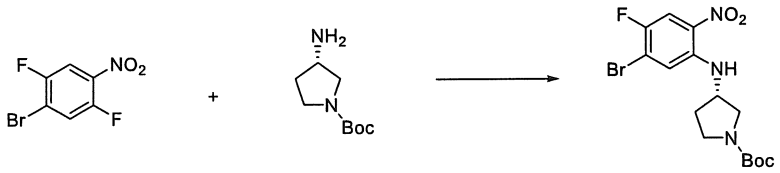
5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,181 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit pyridin-3-ylboronic (0,033 g, 0,271 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,012 g, 0,018 mmol) và xesi cacbonat (0,118 g, 0,361 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 60,2%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 ~ 8,61 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 7,07 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H),

6,92 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 4,70 (s, 2H), 4,16 ~ 4,09 (m, 2H), 3,69 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 4,5 Hz, 4H).

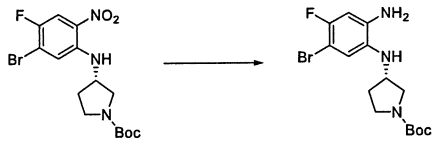
Ví dụ 268: Tổng hợp hợp chất 268: (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat



1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (2,000 g, 8,404 mmol), tert-butyl (S)-3-aminpyrolidin-1-carboxylat (1,878 g, 10,084 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,196 ml, 12,606 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5 ml) ở 65°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó etyl axetat (20 ml) và hexan (10 ml) được đưa vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,450 g, 42,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

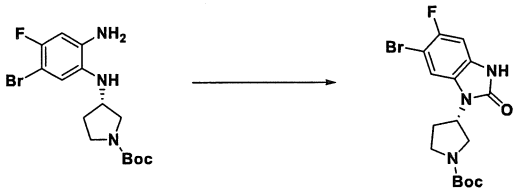
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat



Tert-butyl (S)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat (1,45 g, 3,587 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong etanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu

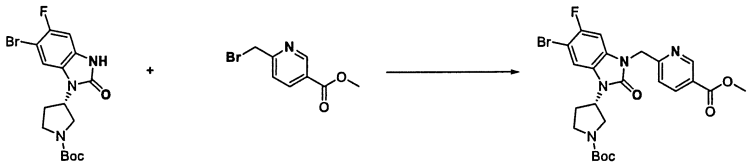
được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,23 g, 91,6%, chất rắn màu đen).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Tert-butyl (S)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat (1,230 g, 3,287 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,799 g, 4,930 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,830 g, 63,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

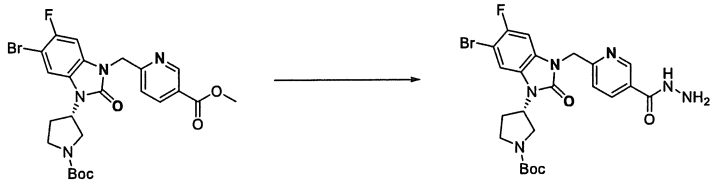
Bước 4. Tổng hợp metyl (S)-6-((5-brom-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-3-yl)-6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat



Tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,830 g, 2,074 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,124 g, 3,111 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 6-(brommetyl)nicotinat (0,525 g, 2,281 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

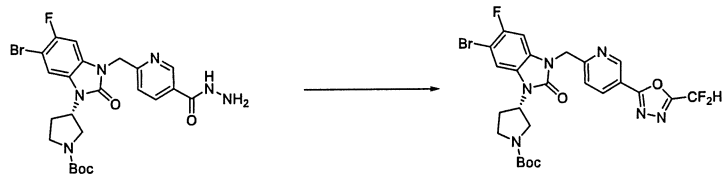
natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,634 g, 55,6%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Metyl (S)-6-((5-brom-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-3-yl)-6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat (0,634 g, 1,154 mmol) được tạo ra ở bước 4 và hydrazin monohydrat (1,122 ml, 23,080 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,634 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

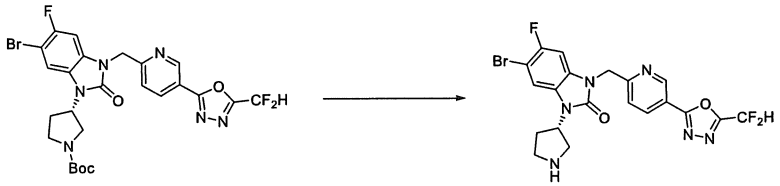
Bước 6. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,634 g, 1,154 mmol) được tạo ra ở bước 5, anhydrit 2,2-difloaxetic (0,430 ml, 3,462 mmol) và imidazol (0,236 g, 3,462 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết

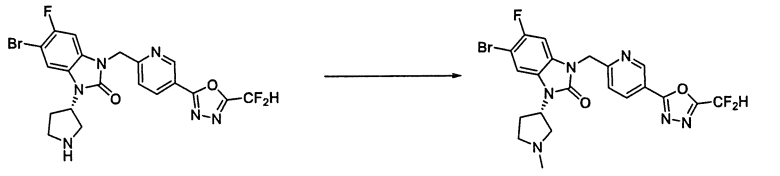
được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,500 g, 71,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 7. Tổng hợp (S)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl (S)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,500 g, 0,820 mmol) được tạo ra ở bước 6 và axit trifloaxetic (0,628 ml, 8,205 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,349 g, 83,5%, dầu màu vàng).

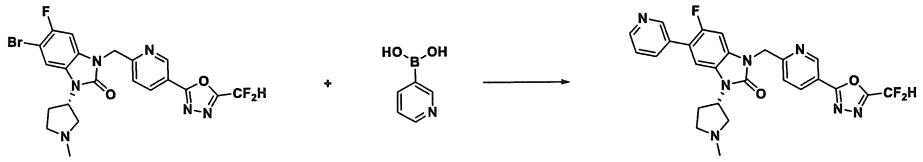
Bước 8. Tổng hợp (S)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



(S)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,349 g, 0,685 mmol) được tạo ra ở bước 7, formaldehit (0,041 g, 1,371 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,290 g,

1,371 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,300 g, 83,7%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

Bước 9. Tổng hợp hợp chất 268

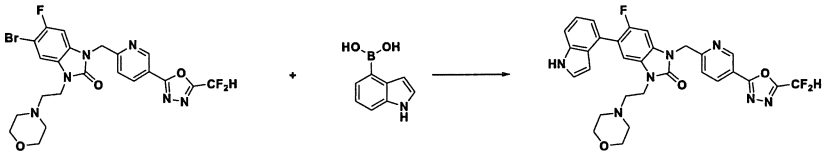


(S)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,191 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,035 g, 0,287 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,012 g, 0,019 mmol) và xesi cacbonat (0,125 g, 0,382 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 10,0%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 ~ 7,38 (m, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,91 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,25 (s, 2H), 3,17 ~ 3,15 (m, 2H), 1,70 ~ 1,60 (m, 1H), 2,45 ~ 2,38 (m, 5H), 2,35 ~ 2,20 (m, 2H).

Ví dụ 269: Tổng hợp hợp chất 269: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 269

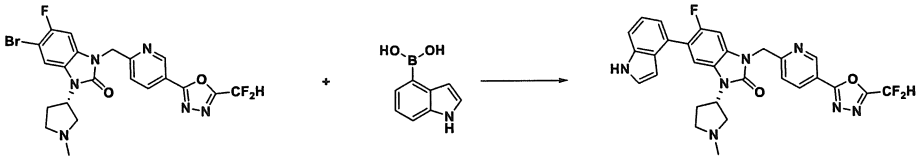


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(2-morpholinoetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,361 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,087 g, 0,542 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,024 g, 0,036 mmol) và xesi cacbonat (0,236 g, 0,723 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 46,9%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,41 ~ 8,38 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 ~ 7,26 (m, 3H), 7,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 6,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,17 ~ 4,08 (m, 2H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,60 ~ 2,58 (m, 4H).

Ví dụ 270: Tổng hợp hợp chất 270: (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 270

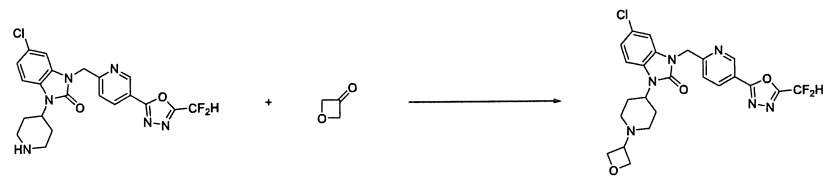


(S)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,191 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,046 g, 0,287 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,012 g, 0,019 mmol) và xesi cacbonat (0,125 g, 0,382 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 28,1%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 ~ 9,34 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 ~ 7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 6,53 ~ 6,52 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,10 ~ 2,95 (m, 2H), 1,85 ~ 1,70 (m, 1H), 2,50 ~ 2,40 (m, 6H), 2,15 ~ 2,10 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 560,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 271: Tổng hợp hợp chất 271: 5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 271

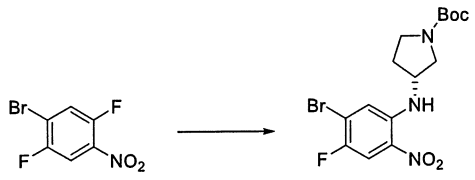


5-clo-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,217 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 213, oxetan-3-on (0,047 g, 0,651 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,434 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 63,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 135,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,64 (td, J = 14,4, 7,5 Hz, 4H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 2,89 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,85 (dd, J = 12,0, 2,2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 272: Tổng hợp hợp chất 272: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

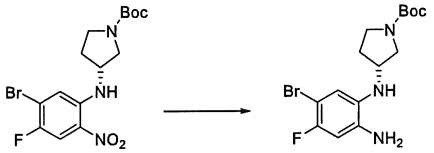
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat



1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (2,000 g, 8,404 mmol), tert-butyl (R)-3-aminpyrolidin-1-carboxylat (1,722 g, 9,244 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,196 ml, 12,606 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão

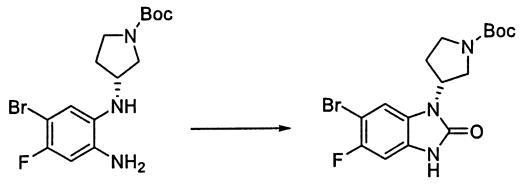
hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,370 g, 99,2%, chất rắn màu cam).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat



Tert-butyl (R)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat (3,370 g, 8,337 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel (350 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,110 g, 99,7%, dầu màu nâu).

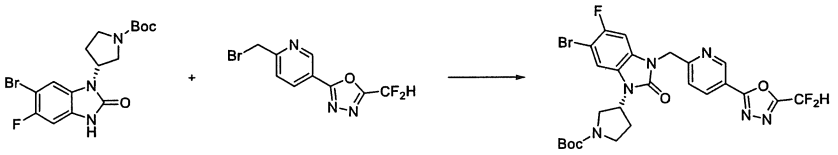
Bước 3. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Tert-butyl (R)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)pyrolidin-1-carboxylat (3,110 g, 8,310 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 1,347 g, 8,310 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp

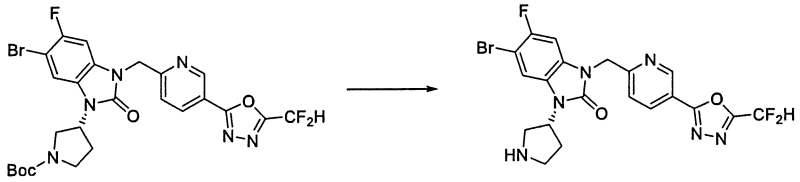
suất thấp. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng diclometan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,050 g, 61,6%) dưới dạng chất rắn màu tím.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat



Tert-butyl (R)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (2,050 g, 5,122 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,634 g, 5,634 mmol), kali cacbonat (1,062 g, 7,683 mmol) và kali iotua (0,085 g, 0,512 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,400 g, 44,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

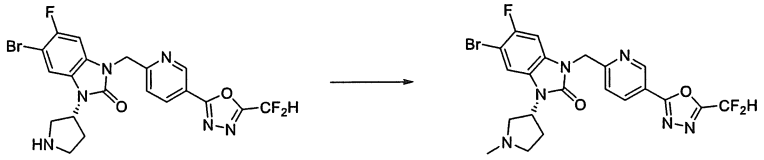
Bước 5. Tổng hợp (R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl (R)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (1,400 g, 2,297 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (1,056 ml, 13,784 mmol)

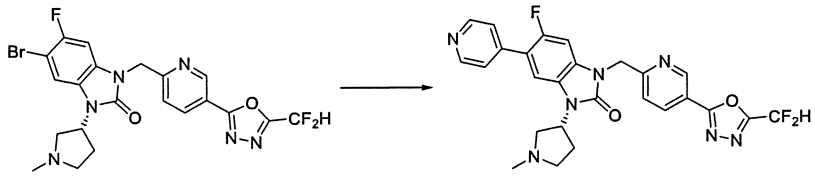
được hòa tan trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,030 g, 88,0%, chất rắn màu cam).

Bước 6. Tổng hợp (R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,500 g, 0,982 mmol) được tạo ra ở bước 5 và formaldehit (dung dịch 38,00%, 0,108 ml, 1,473 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,416 g, 1,964 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,440 g, 85,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 272



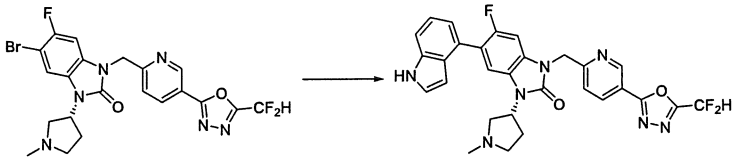
(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,191 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit pyridin-4-ylboronic (0,028 g, 0,229 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,010 mmol) và xesi

cacbonat (0,187 g, 0,573 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,005 g, 5,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 3H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,33 - 5,24 (m, 3H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,65 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,19 - 2,16 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 522,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 273: Tổng hợp hợp chất 273: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 273



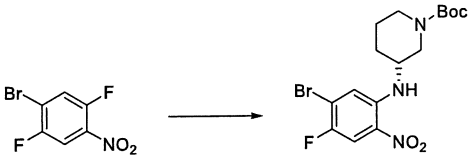
(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,191 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,037 g, 0,229 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,010 mmol) và xesi cacbonat (0,187 g, 0,573 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện

bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,015 g, 14,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,31 - 5,26 (m, 3H), 3,11 (dd, J = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,00 - 2,98 (m, 1H), 2,71 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 5H), 2,25 - 2,24 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 560,5 (M^+ + 1).

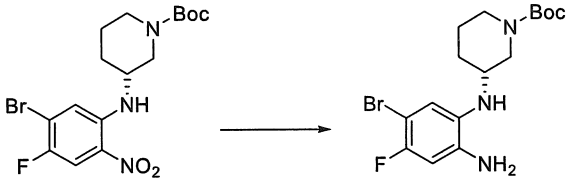
Ví dụ 274: Tổng hợp hợp chất 274: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



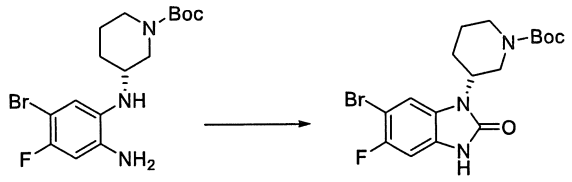
1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (2,000 g, 8,404 mmol), tert-butyl (R)-3-aminpiperidin-1-carboxylat (1,851 g, 9,244 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (2,196 ml, 12,606 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,290 g, 93,6%, chất rắn màu cam).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



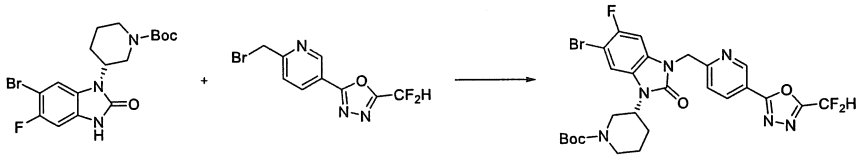
Tert-butyl (R)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (3,290 g, 7,866 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel (350 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,990 g, 97,9%, dầu màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



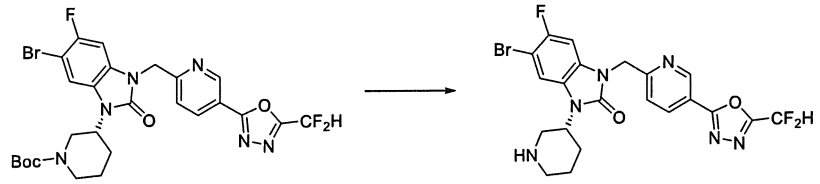
Tert-butyl (R)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (2,990 g, 7,701 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (1,249 g, 7,701 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5 đến 40%) và được cô đặc để thu được sản phẩm. Tiếp đó, dietyl ete được cho vào sản phẩm thu được và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng dietyl ete, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,440 g, 45,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl (R)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



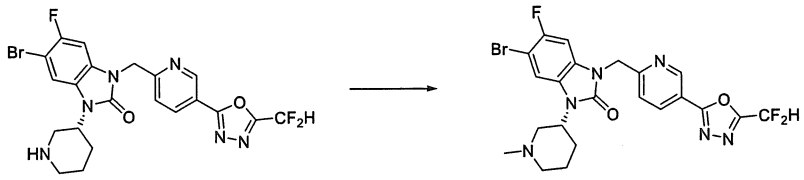
Tert-butyl (R)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,440 g, 3,476 mmol) được tạo ra ở bước 3, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,109 g, 3,824 mmol), kali cacbonat (0,721 g, 5,214 mmol) và kali iotua (0,058 g, 0,348 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,680 g, 77,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5. Tổng hợp (R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



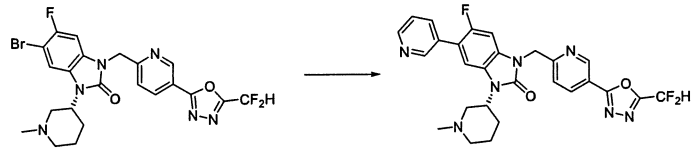
Tert-butyl (R)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (1,680 g, 2,695 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (1,238 ml, 16,169 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (1,290 g, 91,5%, chất rắn màu cam).

Bước 6. Tổng hợp (R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,600 g, 1,147 mmol) được tạo ra ở bước 5 và natri triaxetoxybohydrua (0,486 g, 2,293 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó formaldehit (dung dịch 38,00%, 0,126 ml, 1,720 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,360 g, 58,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 274



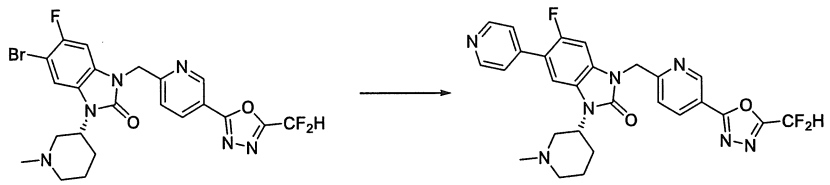
(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit pyridin-3-ylboronic (0,027 g, 0,223 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế

bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 54,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,73 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 - 2,26 (m, 1H), 2,08 - 2,05 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,80 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 536,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 275: Tổng hợp hợp chất 275: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 275



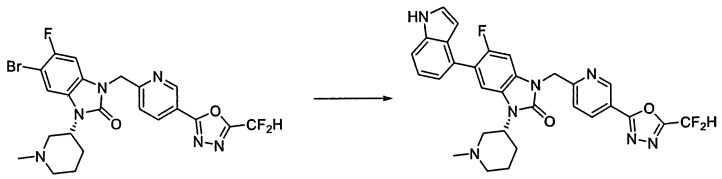
(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,027 g, 0,223 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 54,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,22 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,82

(m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 3,72 - 3,70 (m, 1H), 3,04 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 4H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,28 - 1,27 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 536,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 276: Tổng hợp hợp chất 276: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-metylpiperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 276

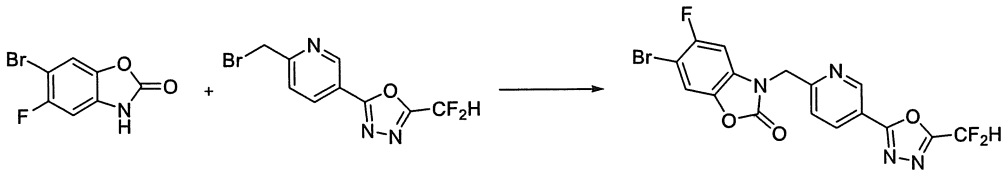


(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-metylpiperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,186 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,036 g, 0,223 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,182 g, 0,558 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 74,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (brs, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 6,49 - 6,48 (m, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 2H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 10,5, 3,8 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 574,6 ($M^+ + 1$).

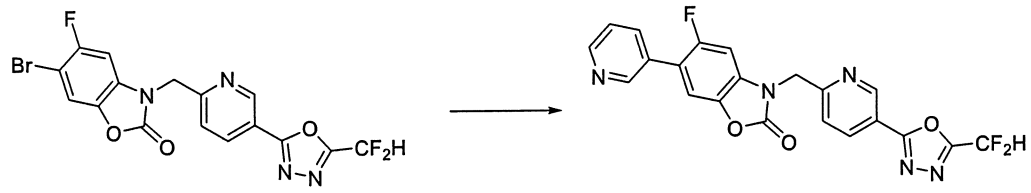
Ví dụ 277: Tổng hợp hợp chất 277: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp 6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on



6-brom-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (3,000 g, 12,930 mmol), 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (3,938 g, 13,577 mmol), kali cacbonat (2,681 g, 19,396 mmol) và kali iotua (0,215 g, 1,293 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (150 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng etyl axetat, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn. dịch lọc thu được tiếp tục được cô đặc dưới áp suất thấp, sau đó metanol được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng metanol, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (4,650 g, 81,5%) dưới dạng chất rắn màu cam.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 277



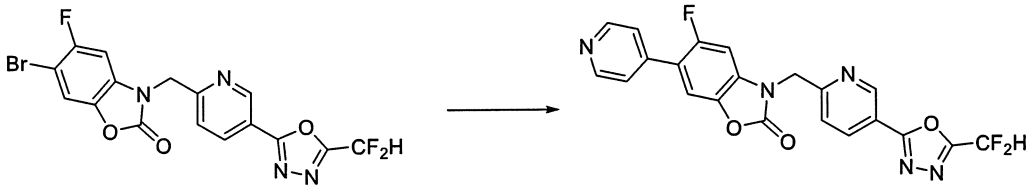
6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,227 mmol) được tạo ra ở bước 1, axit pyridin-3-ylboronic (0,033 g, 0,272 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II)

diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,222 g, 0,680 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 61,3%) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 5,25 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 278: Tổng hợp hợp chất 278: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(pyridin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 278



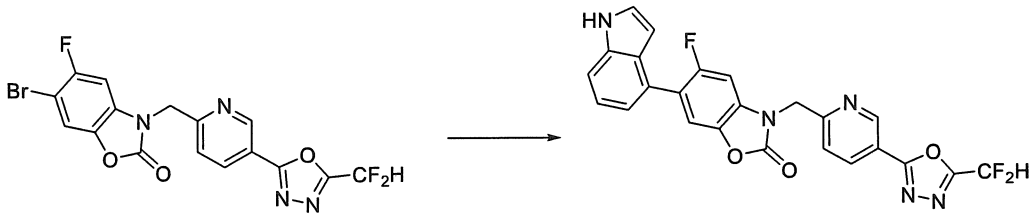
6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,227 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,033 g, 0,272 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,222 g, 0,680 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến

50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 67,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,71 - 8,69 (m, 2H), 8,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 7,35 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 5,25 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 279: Tổng hợp hợp chất 279: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1H-indol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 279



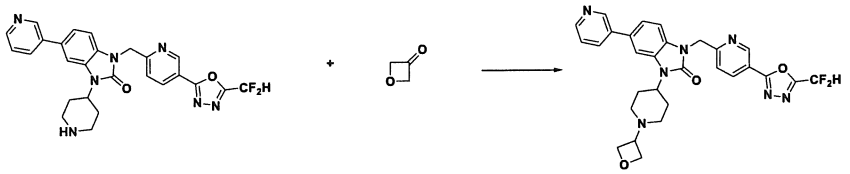
6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,227 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,044 g, 0,272 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,222 g, 0,680 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được sản phẩm. Tiếp đó, dietyl ete và hexan được đưa vào sản phẩm thu được và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,021 g, 19,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,32 brs, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,16

(d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 6,48 - 6,47 (m, 1H), 5,27 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 478,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 280: Tổng hợp hợp chất 280: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 280

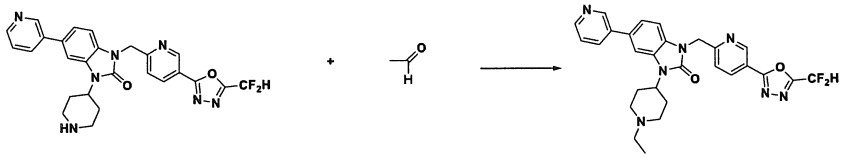


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,162 g, 0,322 mmol), oxetan-3-on (0,046 g, 0,643 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,136 g, 0,643 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 55,5%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 ~ 9,30 (m, 1H), 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,91 ~ 7,87 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 ~ 7,44 (m, 1H), 7,41 ~ 7,38 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,33 (s, 2H), 4,72 ~ 4,66 (m, 4H), 4,53 ~ 4,47 (m, 1H), 3,59 ~ 3,56 (m, 1H), 2,98 ~ 2,95 (m, 2H), 2,61 ~ 2,52 (m, 2H), 2,17 ~ 2,06 (m, 2H), 1,95 ~ 1,92 (m, 2H).

Ví dụ 281: Tổng hợp hợp chất 281: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-etylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 281

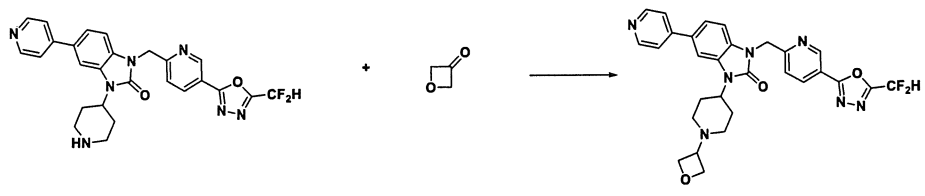


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,143 g, 0,284 mmol), axetaldehyt (0,025 g, 0,568 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,120 g, 0,568 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 53,0%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 5,33 (s, 2H), 4,63 ~ 4,54 (m, 1H), 3,33 ~ 3,31 (m, 2H), 2,76 ~ 2,64 (m, 4H), 2,37 ~ 2,32 (m, 2H), 1,97 ~ 1,94 (m, 2H), 1,25 ~ 1,19 (m, 3H).

Ví dụ 282: Tổng hợp hợp chất 282: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 282

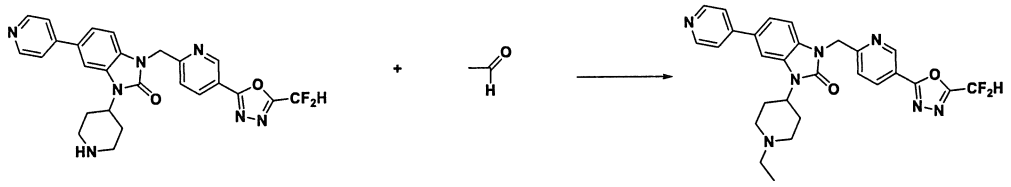


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol), oxetan-3-on (0,029 g, 0,397 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,084 g, 0,397 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 58,5%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,35 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,32 (s, 2H), 4,73 ~ 4,66 (m, 4H), 4,60 ~ 4,40 (m, 1H), 3,60 ~ 3,56 (m, 1H), 3,30 ~ 2,99 (m, 2H), 2,60 ~ 2,56 (m, 2H), 2,12 ~ 2,05 (m, 2H), 1,95 ~ 1,92 (m, 2H).

Ví dụ 283: Tổng hợp hợp chất 283: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-etylpiperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 283



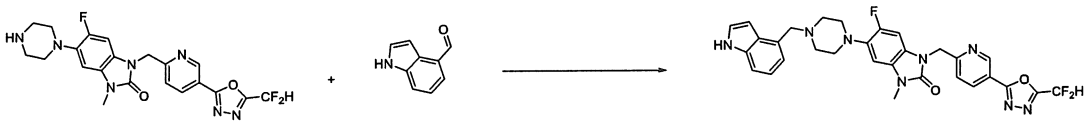
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(piperidin-4-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol), axetaldehyt (0,017 g, 0,397 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,084 g, 0,397 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua

bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 47,4%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (dd, *J* = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,36 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,34 (s, 2H), 4,65 ~ 4,60 (m, 1H), 3,37 ~ 3,34 (m, 2H), 2,76 ~ 2,66 (m, 4H), 2,39 ~ 2,33 (m, 2H), 1,99 ~ 1,94 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 284: Tổng hợp hợp chất 284: 5-(4-((1H-indol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 284



1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 260, 1H-indol-4-carbaldehyt (0,063 g, 0,435 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,435 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,099 g, 77,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,72 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 7,0

Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,06 - 3,05 (m, 4H), 2,80 - 2,65 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 589,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 285: Tổng hợp hợp chất 285: 5-(4-((1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 285

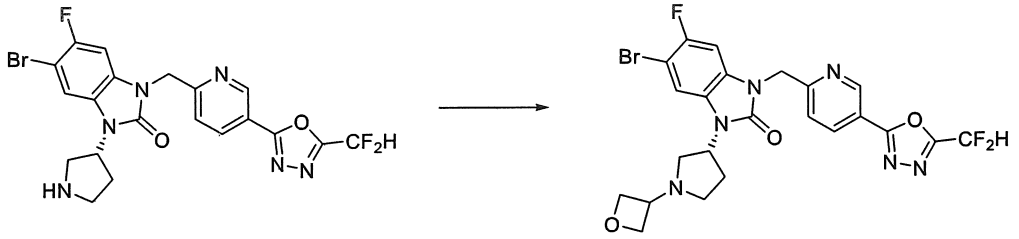


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 260, 1H-pyrazol-4-carbaldehyt (0,042 g, 0,435 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,092 g, 0,435 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,079 g, 67,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,39 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,10 - 2,95 (m, 4H), 2,70 - 2,55 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 540,2 ($M^+ + 1$).

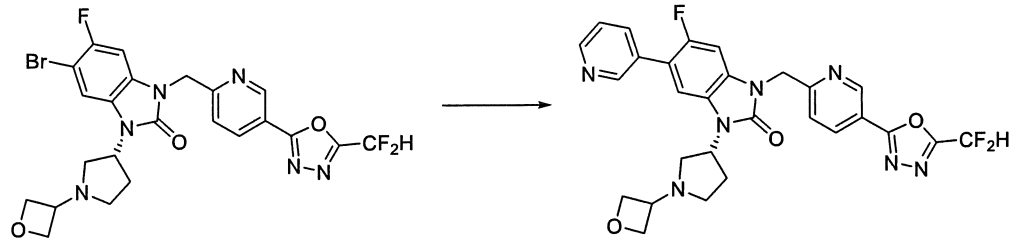
Ví dụ 286: Tổng hợp hợp chất 286: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp (R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,500 g, 0,982 mmol) và oxetan-3-on (0,094 ml, 1,473 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,416 g, 1,964 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,300 g, 54,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 286



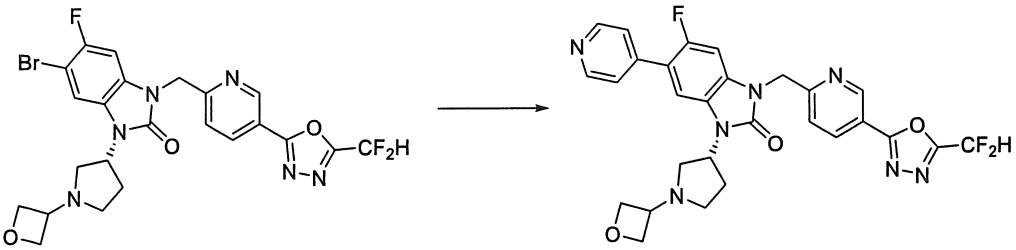
(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,177 mmol) được tạo ra ở bước 1, axit pyridin-3-ylboronic (0,026 g, 0,212 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,173 g, 0,531 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được

tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,024 g, 24,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,33 - 5,24 (m, 3H), 4,79 - 4,73 (m, 2H), 4,68 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,17 - 3,12 (m, 2H), 2,64 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 564,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 287: Tổng hợp hợp chất 287: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 287

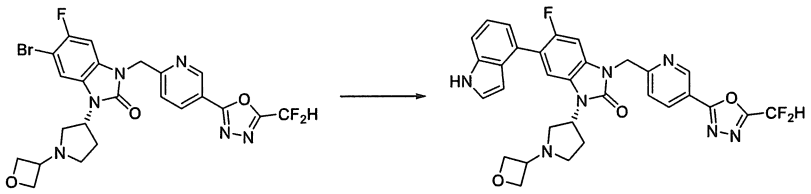


(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,177 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,026 g, 0,212 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,173 g, 0,531 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,049 g, 49,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,33 - 5,24 (m, 3H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 4,70 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 1H), 3,19 - 3,15 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,43 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 564,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 288: Tổng hợp hợp chất 288: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 288

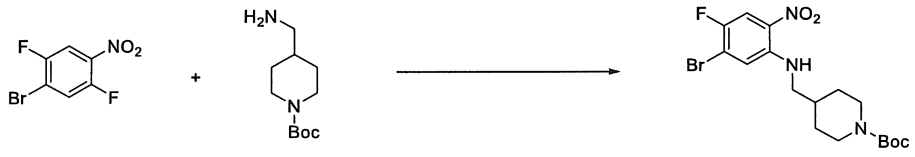


(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,177 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,006 g, 0,035 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,173 g, 0,531 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 30,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 4H), 7,08 - 6,83 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,32 - 5,27 (m, 3H), 4,68 - 4,62 (m, 4H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 10,0, 3,9 Hz, 1H), 3,02 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 602,5 (M^+ + 1).

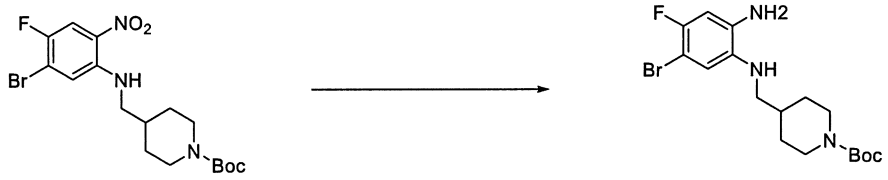
Ví dụ 289: Tổng hợp hợp chất 289: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat



1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (5,000 g, 21,009 mmol), tert-butyl 4-(aminmetyl)piperidin-1-carboxylat (5,853 g, 27,312 mmol), kali cacbonat (5,807 g, 42,019 mmol) và kali iotua (0,349 g, 2,101 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 5 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (7,910 g, 87,1%) dưới dạng chất rắn màu cam.

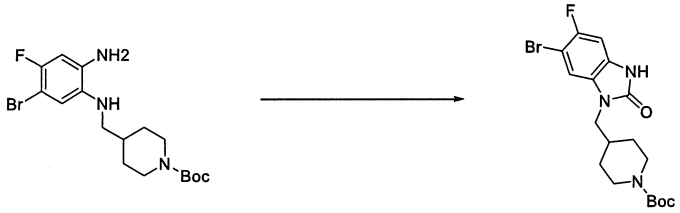
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat (7,910 g, 18,298 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel (800 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất

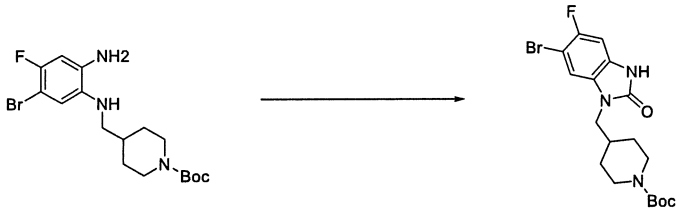
mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (7,340 g, 99,7%, chất rắn màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-((6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat (7,340 g, 18,245 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (2,543 ml, 18,245 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 3,550 g, 21,894 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 20 đến 80%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (6,670 g, 85,4%) dưới dạng chất rắn màu tím.

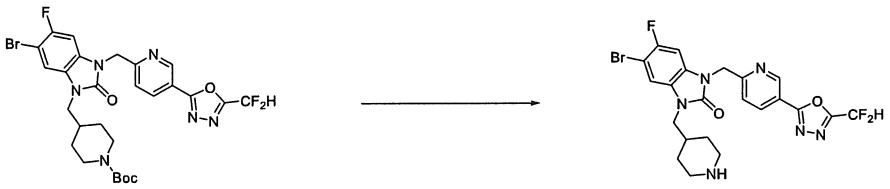
Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-((6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-((6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (4,270 g, 9,970 mmol) được tạo ra ở bước 3, natri hydrua (60,00%, 0,598 g, 14,954 mmol) và 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (3,181 g, 10,967 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 0°C trong 30 phút và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện

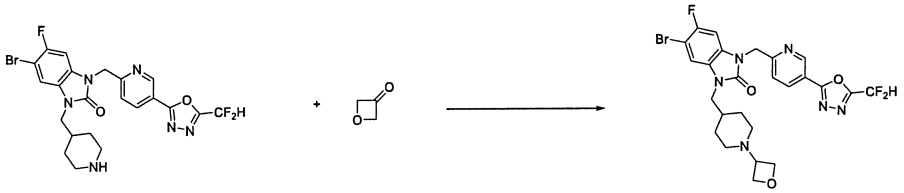
bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 25 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,100 g, 64,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-((6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (4,100 g, 6,432 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (4,925 ml, 64,318 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,640 g, 105,3%, chất rắn màu nâu).

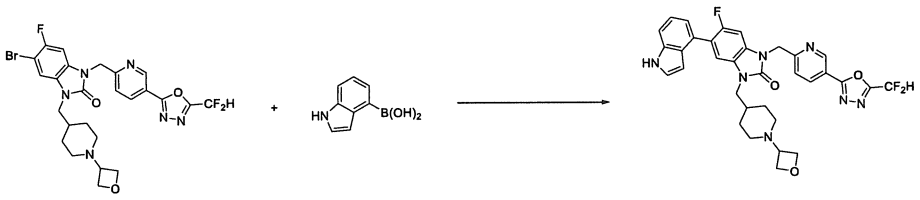
Bước 6. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (3,450 g, 6,421 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (2,722 g, 12,841 mmol) và oxetan-3-on (1,388 g,

19,262 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,210 g, 84,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 7. Tổng hợp hợp chất 289

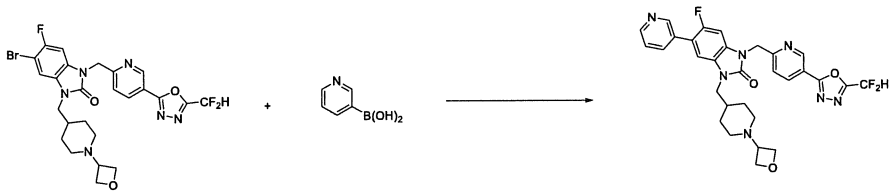


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,253 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,049 g, 0,303 mmol), xesi cacbonat (0,165 g, 0,506 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,013 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,081 g, 50,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 6,91 (t, J = 51,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,59 (td, J = 12,1, 5,9 Hz, 4H), 3,82 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 2,72 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,94 - 1,90 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 4H), 1,51 - 1,41 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 631,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 290: Tổng hợp hợp chất 290: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 290

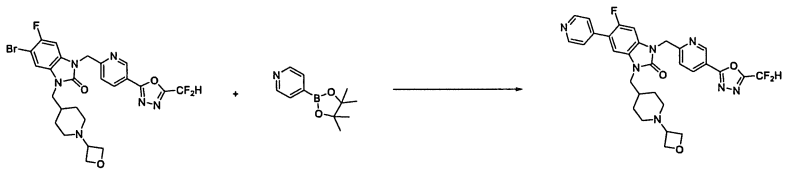


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,253 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 289, axit pyridin-3-ylboronic (0,037 g, 0,303 mmol), xesi cacbonat (0,165 g, 0,506 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,013 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,035 g, 23,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,59 (td, J = 12,2, 6,0 Hz, 4H), 3,84 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 2,74 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 4H), 1,52 - 1,42 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 592,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 291: Tổng hợp hợp chất 291: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 291

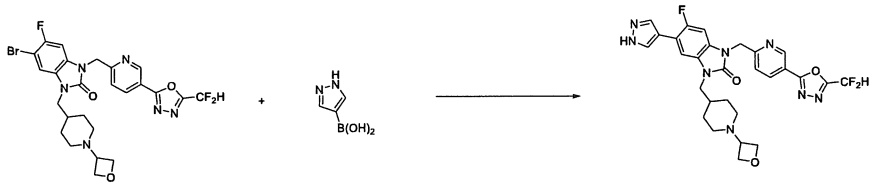


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,253 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 289, 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin (0,062 g, 0,303 mmol), xesi cacbonat (0,165 g, 0,506 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,013 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 66,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,34 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,58 (td, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 4H), 3,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 4H), 1,48 - 1,41 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 592,6 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 292: Tổng hợp hợp chất 292: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 292

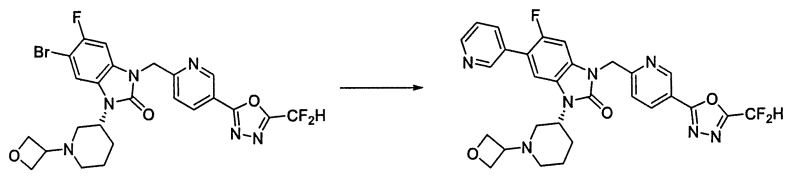


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,253 mmol) được tạo ra ở bước 6 của hợp chất 289, axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic (0,034 g, 0,303 mmol), xesi cacbonat (0,165 g, 0,506 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,008 g, 0,013 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,1 ml)/nước (0,7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,072 g, 48,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,79 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,63 (td, *J* = 14,8, 7,7 Hz, 4H), 3,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,01 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 4H), 1,61 - 1,52 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 581,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 293: Tổng hợp hợp chất 293: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 293

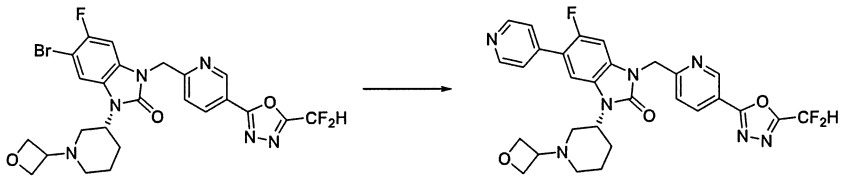


(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,173 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,025 g, 0,207 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,169 g, 0,518 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 30,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,27 - 5,26 (m, 2H), 4,70 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 3H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 2,91 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,29 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,94 - 1,92 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 578,6 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 294: Tổng hợp hợp chất 294: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 294



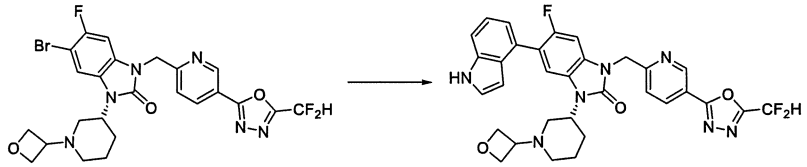
(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,173 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,025 g, 0,207 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi

cacbonat (0,169 g, 0,518 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,008 g, 8,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,31 - 5,22 (m, 2H), 4,73 - 4,69 (m, 1H), 4,66 - 4,64 (m, 3H), 4,46 - 4,42 (m, 1H), 3,64 - 3,61 (m, 1H), 2,91 - 2,89 (m, 1H), 2,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,70 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 578,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 295: Tổng hợp hợp chất 295: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 295



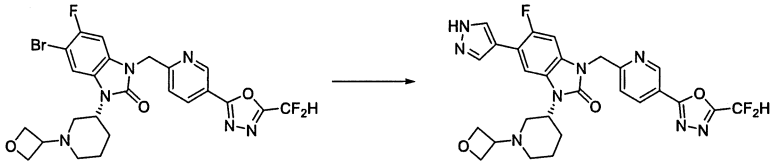
(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,173 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,033 g, 0,207 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,169 g, 0,518 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình

chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 12,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 2H), 6,48 - 6,47 (m, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 2H), 4,70 - 4,63 (m, 4H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 10,2, 3,9 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,31 - 2,27 (m, 1H), 2,04 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,90 - 1,87 (m, 2H), 1,80 - 1,76 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 616,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 296: Tổng hợp hợp chất 296: (R)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 296

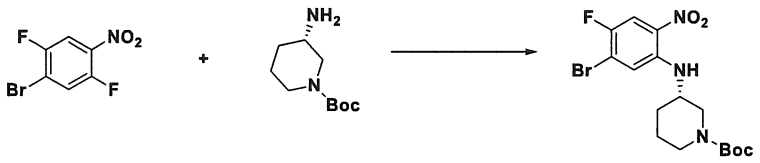


(R)-5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,173 mmol), axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic (0,023 g, 0,207 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,006 g, 0,009 mmol) và xesi cacbonat (0,169 g, 0,518 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,008 g, 8,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,24 - 5,24 (m, 2H), 4,75 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 3H), 4,55 - 4,50 (m, 1H), 3,64 - 3,61 (m, 1H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,76 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 3H), 1,90 - 1,87 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 567,5 (M^+ + 1).

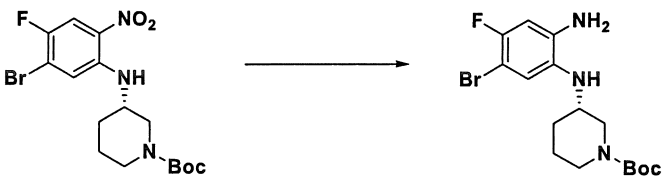
Ví dụ 297: Tổng hợp hợp chất 297: (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



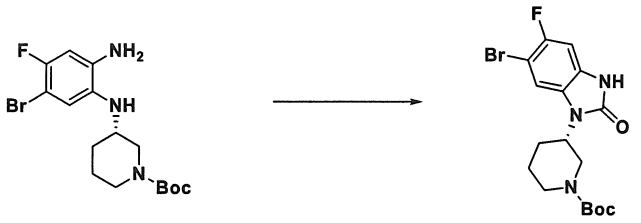
1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (4,000 g, 16,807 mmol), tert-butyl (S)-3-aminpyrolidin-1-carboxylat (3,757 g, 20,169 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,513 ml, 20,169 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml) ở 65°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (5,140 g, 73,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat



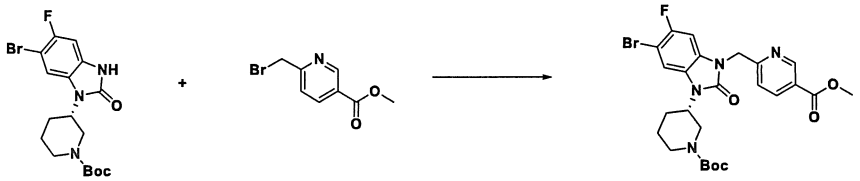
Tert-butyl (S)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (5,140 g, 12,289 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong etanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,500 g, 94,3%, chất rắn màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



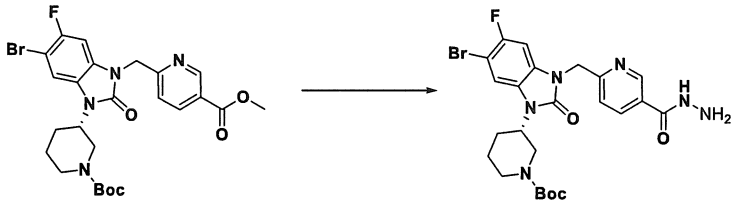
Tert-butyl (S)-3-((2-amin-5-brom-4-flophenyl)amin)piperidin-1-carboxylat (5,140 g, 13,238 mmol) được tạo ra ở bước 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 3,220 g, 19,857 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,190 g, 58,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp metyl (S)-6-((5-brom-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat



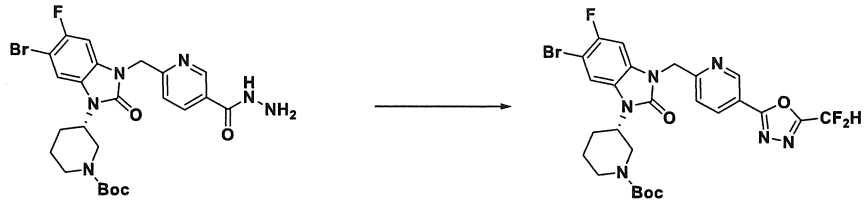
Tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (3,190 g, 7,700 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,462 g, 11,550 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Metyl 6-(brommetyl)nicotinat (2,126 g, 9,240 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,570 g, 59,2%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



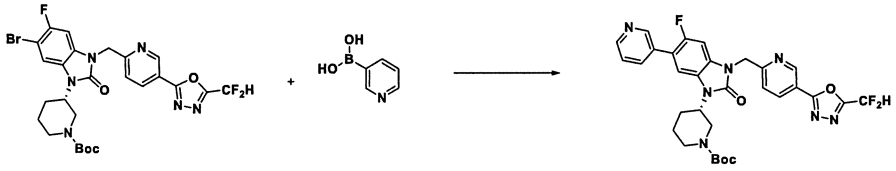
Metyl (S)-6-((5-brom-3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-6-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)nicotinat (2,570 g, 4,561 mmol) được tạo ra ở bước 4 và hydrazin monohydrat (4,434 ml, 91,229 mmol) được hòa tan trong etanol (20 ml) ở 80°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (2,570 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 6. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl (S)-3-(6-brom-5-flo-3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,700 g, 4,792 mmol) được tạo ra ở bước 5, anhydrit 2,2-difloaxetic (1,787 ml, 14,376 mmol) và imidazol (0,979 g, 14,376 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở 45°C, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,400 g, 80,3%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

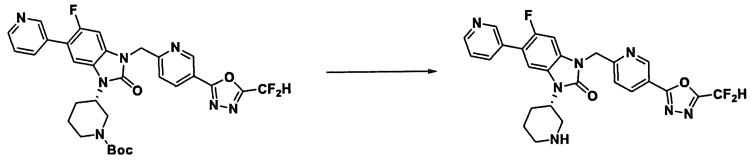
Bước 7. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-6-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl (S)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,600 g, 0,962 mmol) được tạo ra ở bước 6, axit pyridin-3-ylboronic (0,177 g, 1,444 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, 0,070 g, 0,096 mmol) và xesi cacbonat (0,627 g, 1,925 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử

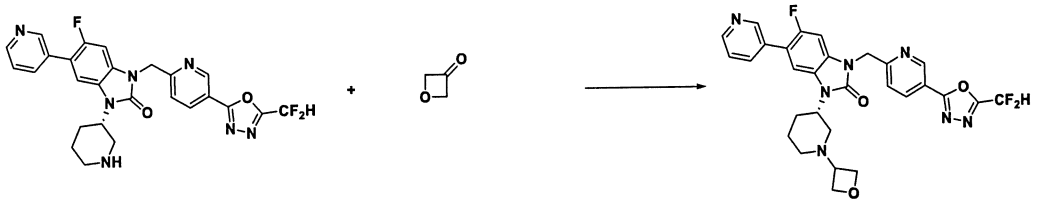
nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,410 g, 68,5%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 8. Tổng hợp (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl (S)-3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-6-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,410 g, 0,660 mmol) được tạo ra ở bước 7 và axit trifloaxetic (0,505 ml, 6,596 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,360 g, 104,7%, dầu màu vàng).

Bước 9. Tổng hợp hợp chất 297



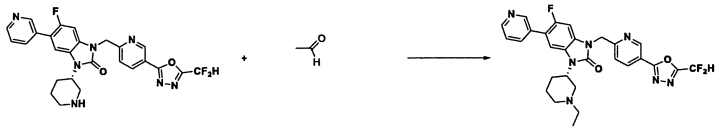
(S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,144 g, 0,276 mmol) được tạo ra ở bước 8, oxetan-3-on (0,040 g, 0,552 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,117 g, 0,552 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được

rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 62,7%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,87 ~ 7,85 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,92 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 4,70 ~ 4,62 (m, 4H), 4,50 ~ 4,47 (m, 1H), 3,62 ~ 3,59 (m, 1H), 2,92 ~ 2,78 (m, 2H), 2,72 ~ 2,67 (m, 1H), 2,33 ~ 2,29 (m, 1H), 2,04 ~ 1,81 (m, 4H).

Ví dụ 298: Tổng hợp hợp chất 298: (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-etylpiperidin-3-yl)-6-flo-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 298



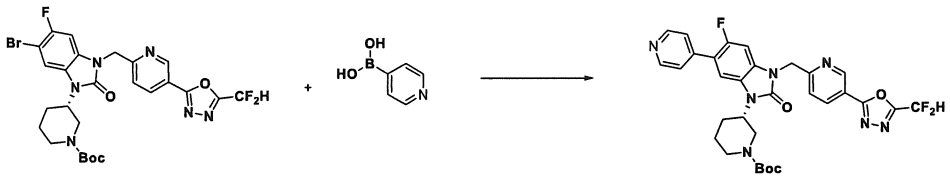
(S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,139 g, 0,267 mmol), axetaldehyt (0,655 ml, 11,741 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,113 g, 0,533 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 68,3%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,90 ~ 7,87 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz,

1H), 7,40 (dd, J = 4,9, 0,4 Hz, 1H), 7,28 ~ 7,25 (m, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,90 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 4,61 ~ 4,54 (m, 1H), 3,22 ~ 3,07 (m, 2H), 2,88 ~ 2,82 (m, 1H), 2,64 ~ 2,57 (m, 2H), 2,41 ~ 2,37 (m, 1H), 2,14 ~ 2,03 (m, 1H), 1,98 ~ 1,86 (m, 3H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

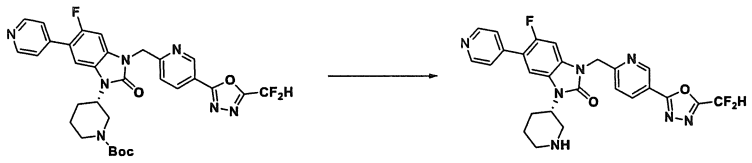
Ví dụ 299: Tổng hợp hợp chất 299: (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl (S)-3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-6-(pyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



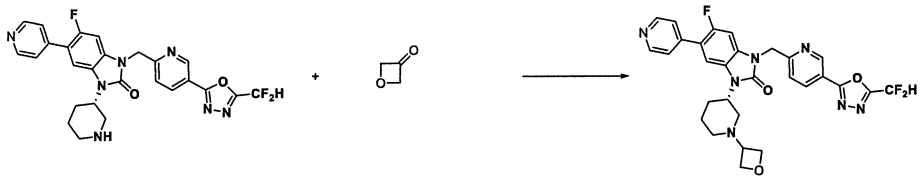
Tert-butyl (S)-3-(6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,800 g, 1,283 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,237 g, 1,925 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II) (Pd(dppf)Cl_2, 0,094 g, 0,128 mmol) và xesi cacbonat (0,836 g, 2,566 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,514 g, 64,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl (S)-3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-6-(pyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,514 g, 0,827 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,633 ml, 8,269 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,450 g, 104,4%, dầu màu vàng).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 299



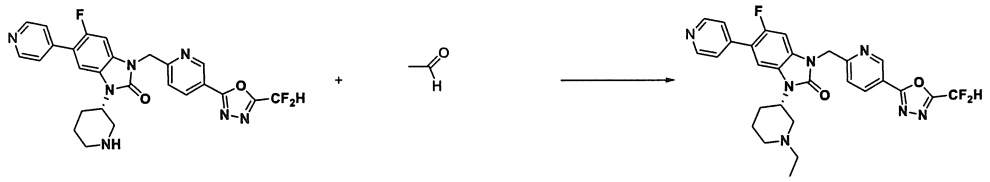
(S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,130 g, 0,249 mmol) được tạo ra ở bước 2, oxetan-3-on (0,036 g, 0,499 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,106 g, 0,499 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 55,6%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51 ~ 7,47 (m, 3H), 7,21 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,08 (s,

0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,31 (s, 2H), 4,68 ~ 4,58 (m, 4H), 4,48 ~ 4,42 (m, 1H), 3,63 ~ 3,60 (m, 1H), 2,92 ~ 2,88 (m, 1H), 2,82 ~ 2,79 (m, 1H), 2,79 ~ 2,69 (m, 1H), 2,35 ~ 2,31 (m, 1H), 2,05 ~ 1,92 (m, 3H), 1,81 ~ 1,79 (m, 1H).

Ví dụ 300: Tổng hợp hợp chất 300: (S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(1-etylpiperidin-3-yl)-6-flo-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 300

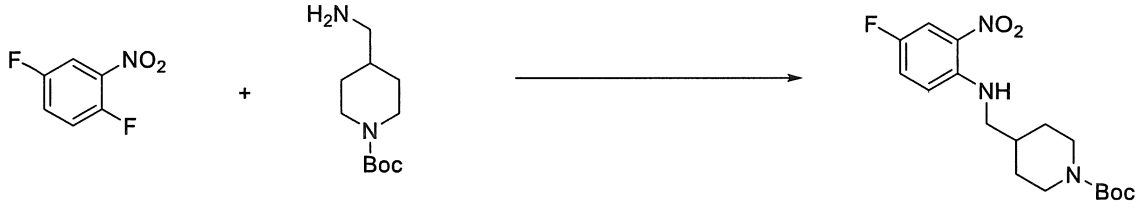


(S)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(piperidin-3-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,168 g, 0,322 mmol), axetaldehyt (0,791 ml, 14,191 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,137 g, 0,644 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 62,1%) dưới dạng chất rắn xốp màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,65 ~ 8,64 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,52 ~ 7,47 (m, 3H), 7,34 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,90 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,25 (s, 2H), 4,61 ~ 4,55 (m, 1H), 3,25 ~ 3,21 (m, 1H), 3,12 ~ 3,09 (m, 1H), 2,89 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,67 ~ 2,60 (m, 2H), 2,45 ~ 2,40 (m, 1H), 2,21 ~ 2,15 (m, 1H), 2,18 ~ 1,87 (m, 3H), 1,20 ~ 1,15 (m, 3H).

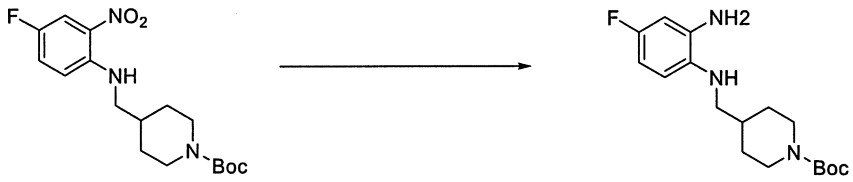
Ví dụ 301: Tổng hợp hợp chất 301: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(((4-flo-2-nitrophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat



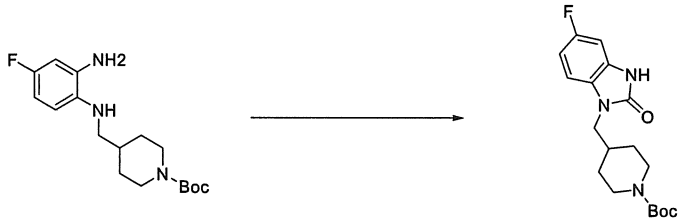
1,4-diflo-2-nitrobenzen (0,300 g, 1,886 mmol), tert-butyl 4-(aminmetyl)piperidin-1-carboxylat (0,525 g, 2,451 mmol), kali cacbonat (0,521 g, 3,771 mmol) và kali iotua (0,031 g, 0,189 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,484 g, 72,6%) dưới dạng chất rắn màu cam.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(((2-amin-4-flophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat



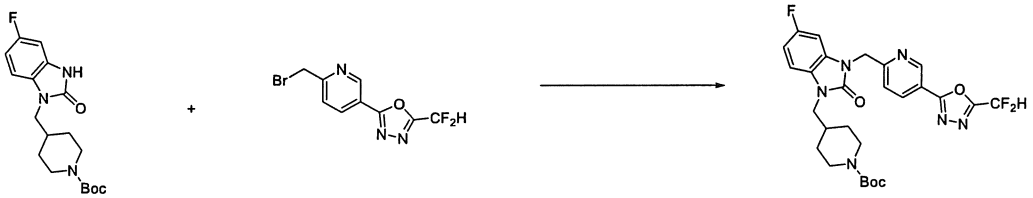
Tert-butyl 4-(((4-flo-2-nitrophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,484 g, 1,370 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (13 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (50 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,426 g, 96,2%, chất rắn màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-((5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(((2-amin-4-flophenyl)amin)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,426 g, 1,317 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (0,184 ml, 1,317 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,256 g, 1,581 mmol) được hòa tan trong diclometan (7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,154 g, 33,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-((3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat



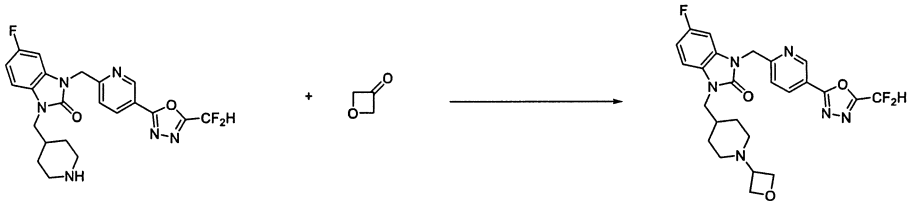
Tert-butyl 4-((5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,154 g, 0,441 mmol) được tạo ra ở bước 3, natri hydrua (60,00%, 0,026 g, 0,661 mmol) và 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,141 g, 0,485 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml), sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 0°C trong 10 phút và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,150 g, 60,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-((3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,150 g, 0,269 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (0,206 ml, 2,685 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,120 g, 97,5%, chất rắn màu nâu).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 301

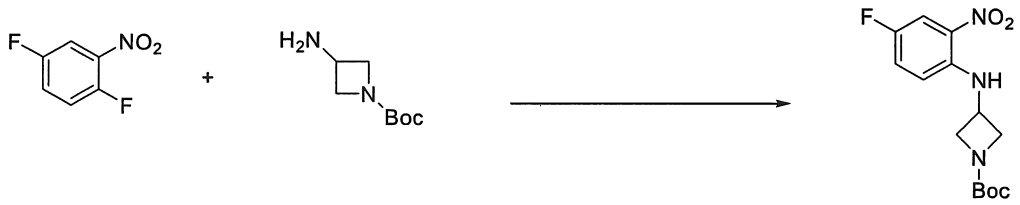


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,120 g, 0,262 mmol) được tạo ra ở bước 5, oxetan-3-on (0,057 g, 0,785 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,111 g, 0,524 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,087 g, 64,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,71 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 4,58 (td, J = 12,7, 6,3 Hz, 4H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 2,72 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 4H), 1,49 - 1,39 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 515,5 (M^+ + 1).

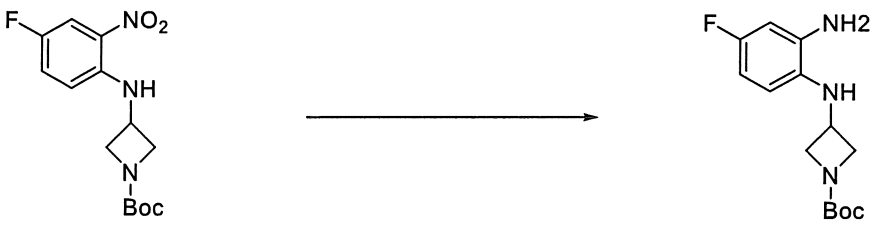
Ví dụ 302: Tổng hợp hợp chất 302: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 3-((4-flo-2-nitrophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat



1,4-diflo-2-nitrobenzen (0,300 g, 1,886 mmol), tert-butyl 3-aminazetidin-1-carboxylat (0,422 g, 2,451 mmol), kali cacbonat (0,521 g, 3,771 mmol) và kali iotua (0,031 g, 0,189 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (7 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,571 g, 97,3%) dưới dạng chất rắn màu cam.

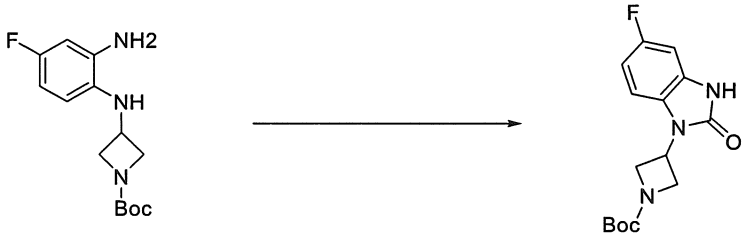
Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 3-((2-amin-4-flophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-((4-flo-2-nitrophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat (0,571 g, 1,834 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (16 ml) được khuấy ở nhiệt

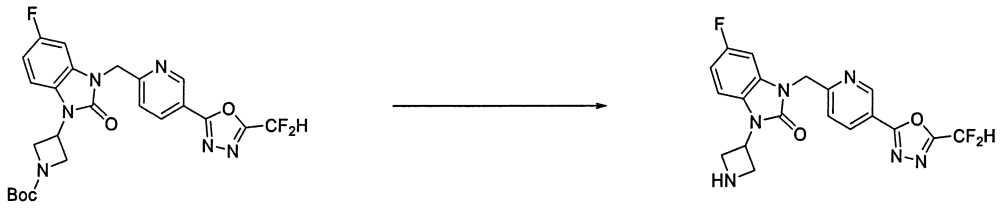
độ phòng, sau đó Pd/C 10% (50 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,532 g, 103,2%, chất rắn màu nâu).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 3-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat



Tert-butyl 3-((2-amin-4-flophenyl)amin)azetidin-1-carboxylat (0,532 g, 1,891 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (0,264 ml, 1,891 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,368 g, 2,269 mmol) được hòa tan trong diclometan (8 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,222 g, 38,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

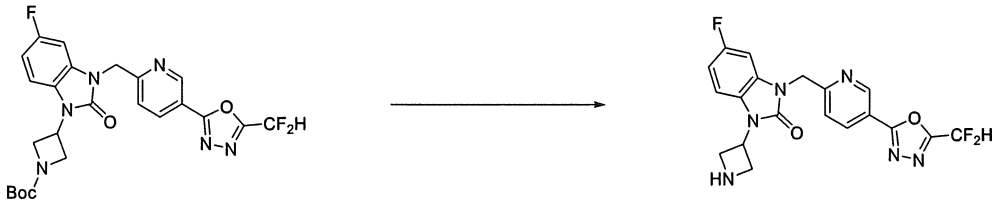
Bước 4. Tổng hợp 1-(azetidin-3-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,320 g, 0,620 mmol) được tạo ra ở bước 3 và axit trifloaxetic (0,474 ml, 6,196 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt

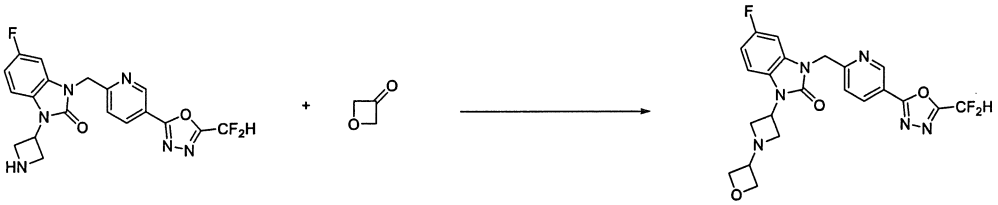
độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,250 g, 96,9%, chất rắn màu nâu).

Bước 5. Tổng hợp 1-(azetidin-3-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 3-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (0,320 g, 0,620 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (0,474 ml, 6,196 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,250 g, 96,9%, chất rắn màu nâu).

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 302



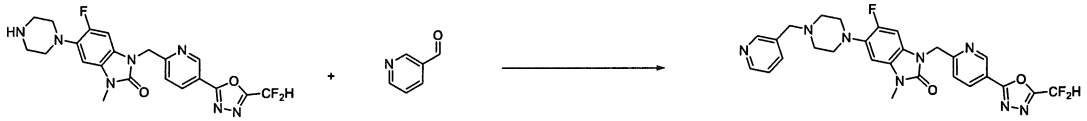
1-(azetidin-3-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,250 g, 0,600 mmol) được tạo ra ở bước 5, oxetan-3-on (0,130 g, 1,801 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,255 g, 1,201 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua

màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,038 g, 13,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,76 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,60 (dd, J = 6,6, 5,3 Hz, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 3H), 3,82 (t, J = 8,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 473,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 303: Tổng hợp hợp chất 303: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 303

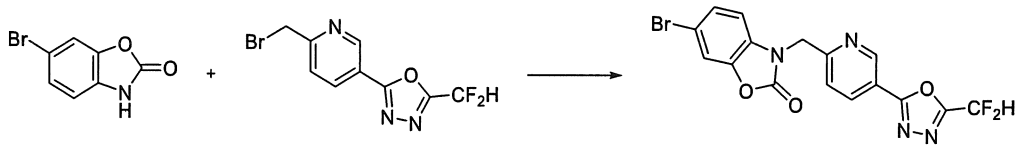


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,218 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, nicotinaldehyt (0,070 g, 0,653 mmol) và natri triaxetoxybohydrua(0,092 g, 0,435 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,062 g, 51,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 4,8, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 0,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,03 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,70 - 2,50 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 551,4 (M^+ + 1).

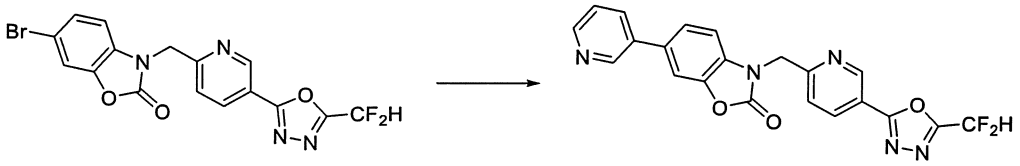
Ví dụ 304: Tổng hợp hợp chất 304: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp 6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on



6-brombenzo[d]oxazol-2(3H)-on (1,000 g, 4,672 mmol), 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (1,491 g, 5,140 mmol), kali cacbonat (0,969 g, 7,009 mmol) và kali iotua (0,078 g, 0,467 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Metanol được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng metanol, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,250 g, 63,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 304



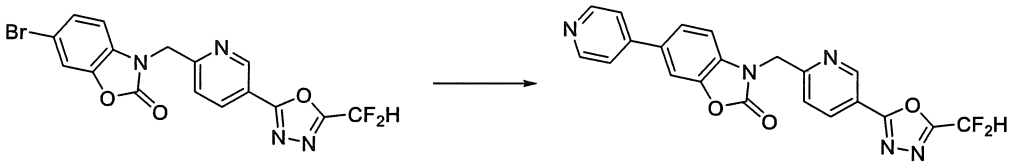
6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,236 mmol) được tạo ra ở bước 1, axit pyridin-3-ylboronic (0,035 g, 0,284 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,231 g, 0,709 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C

trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,008 g, 8,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 75,5, 1,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 1H), 5,19 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 422,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 305: Tổng hợp hợp chất 305: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(pyridin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 305

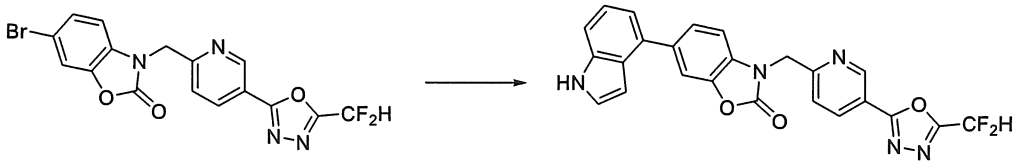


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,236 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,035 g, 0,284 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,231 g, 0,709 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 12,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 8,43 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 1H), 5,28 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 422,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 306: Tổng hợp hợp chất 306: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1H-indol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 306

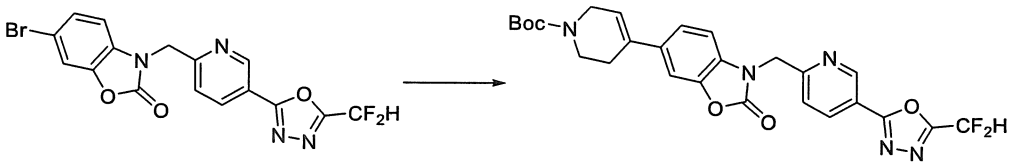


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,236 mmol), axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,046 g, 0,284 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,008 g, 0,012 mmol) và xesi cacbonat (0,231 g, 0,709 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5 đến 20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,007 g, 6,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,38 (brs, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,11 - 6,83 (m, 2H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 5,30 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 460,5 ($M^+ + 1$).

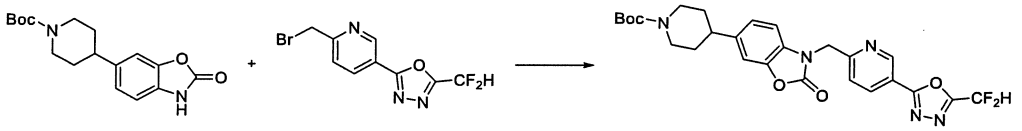
Ví dụ 307: Tổng hợp hợp chất 307: tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat



6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,800 g, 1,890 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,701 g, 2,269 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,062 g, 0,095 mmol) và xesi cacbonat (1,848 g, 5,671 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,286 g, 28,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 307



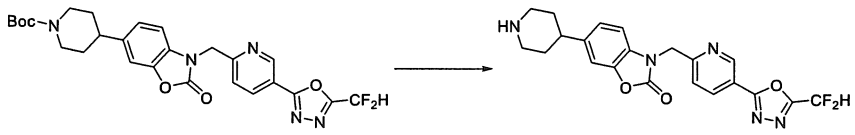
Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat (0,390 g, 1,225 mmol) được tạo ra ở bước 1, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,391 g, 1,347 mmol), kali cacbonat (0,254 g, 1,837 mmol) và kali iotua (0,020 g, 0,122 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (8 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ

được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,116 g, 18,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,26 - 4,25 (m, 2H), 2,81 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 1,82 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 428,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 308: Tổng hợp hợp chất 308: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 308

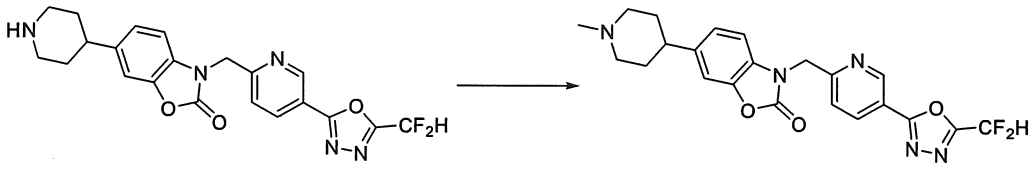


Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat (0,116 g, 0,220 mmol) và axit trifloaxetic (0,118 ml, 1,539 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn thu được mà không cần quá trình tinh chế bổ sung (0,093 g, 99,0%, chất rắn màu vàng).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,24 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,78 (td, J = 12,2, 2,3 Hz, 2H), 2,70 - 2,6388 (m, 1H), 1,84 - 1,83 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 428,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 309: Tổng hợp hợp chất 309: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-metylpiperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 309



3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,090 g, 0,211 mmol) và formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,024 ml, 0,316 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,089 g, 0,421 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 28,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 2,98 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,47 - 1,25 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 442,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 310: Tổng hợp hợp chất 310: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(1H-indol-4-yl)-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

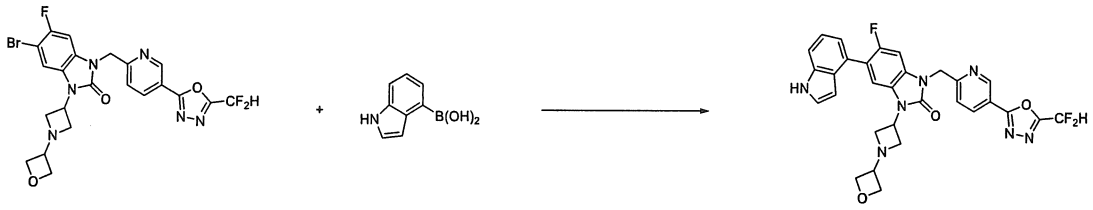
Bước 1. Tổng hợp 5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



1-(azetidin-3-yl)-6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (2,390 g, 4,826 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 257, oxetan-3-on (0,695 g, 9,651 mmol) và natri triaxetoxybohydrua

(2,046 g, 9,651 mmol) được hòa tan trong diclometan (45 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,530 g, 19,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 310

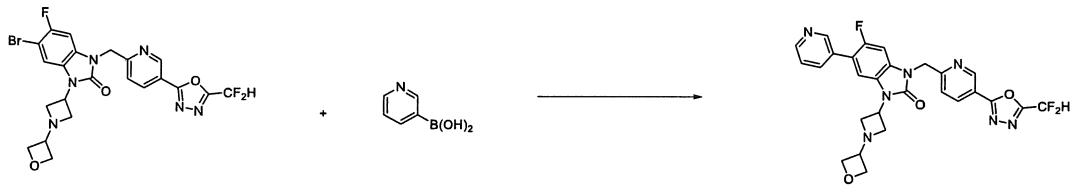


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,272 mmol) được tạo ra ở bước 1, axit (1H-indol-4-yl)boronic (0,053 g, 0,326 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,177 g, 0,544 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 71,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,67 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,56 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 3H), 3,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 588,7 (M^+ + 1).

Ví dụ 311: Tổng hợp hợp chất 311: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 311

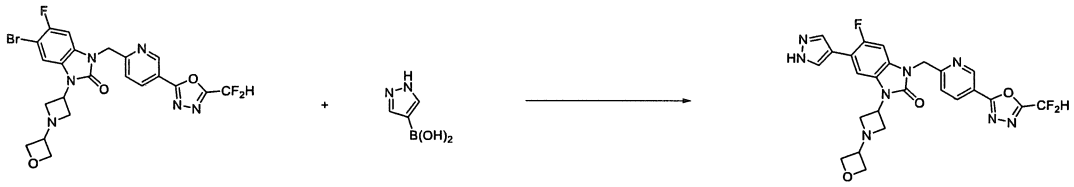


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,272 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 310, axit pyridin-3-ylboronic (0,040 g, 0,326 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,007 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,177 g, 0,544 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,087 g, 58,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,71 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 3H), 3,82 (t, J = 8,1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 550,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 312: Tổng hợp hợp chất 312: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 312

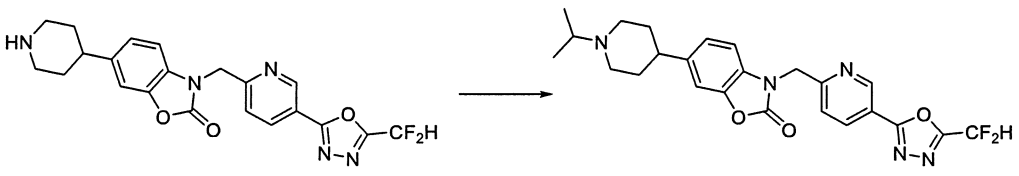


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,272 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 310, axit (1H-pyrazol-4-yl)boronic (0,037 g, 0,326 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi diclorua (0,009 g, 0,014 mmol) và xesi cacbonat (0,177 g, 0,544 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,074 g, 50,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 9,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,88 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 2H), 4,65 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 3,96 (t, J = 8,3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 313: Tổng hợp hợp chất 313: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 313

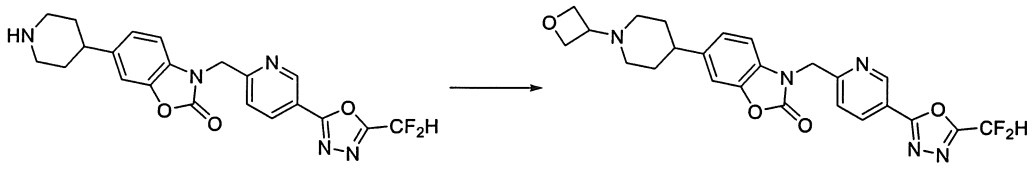


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,234 mmol) và axeton (0,020 g, 0,351 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,099 g, 0,468 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,036 g, 32,8%) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 3,16 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,40 (td, J = 11,5, 3,4 Hz, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 470,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 314: Tổng hợp hợp chất 314: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 314



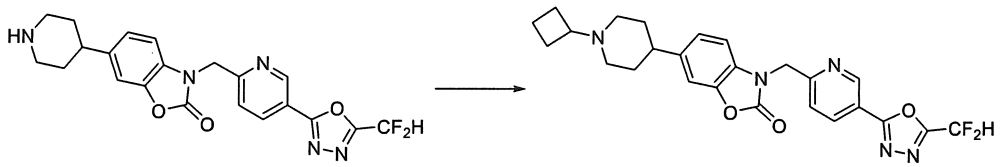
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,234 mmol) và oxetan-3-on (0,025 g, 0,351 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,099 g, 0,468 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/dung

dịch hexan 1% = 70 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,062 g, 54,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,70 - 4,64 (m, 4H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 2,88 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 1,97 - 1,77 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 484,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 315: Tổng hợp hợp chất 315: 6-(1-xyclobutylpiperidin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 315

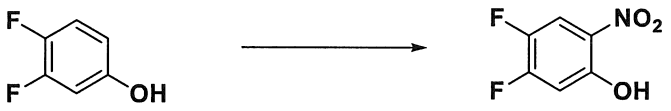


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,234 mmol) và xyclobutanon (0,025 g, 0,351 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,099 g, 0,468 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 22,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,27 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,01 - 2,97 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 3H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H), 1,79 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,71 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 482,6 (M^+ + 1).

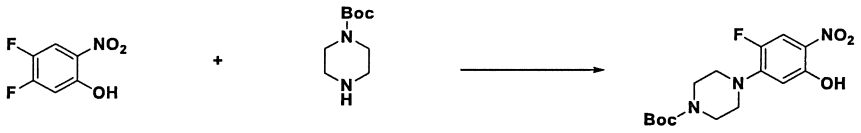
Ví dụ 316: Tổng hợp hợp chất 316: tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperazin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp 4,5-diflo-2-nitrophenol



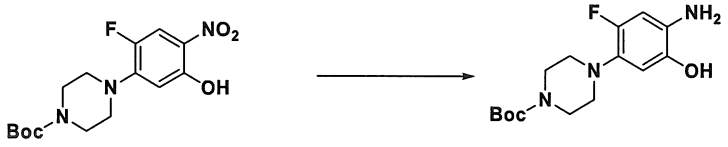
3,4-diflophenol (7,160 g, 55,039 mmol) và iron (III) nitrat-9H_2O (22,236 g, 55,039 mmol) được trộn trong etanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 16 giờ và được làm mát xuống đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó etyl axetat (20 ml) và hexan (10 ml) được đưa vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (7,850 g, 81,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-flo-5-hydroxy-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat



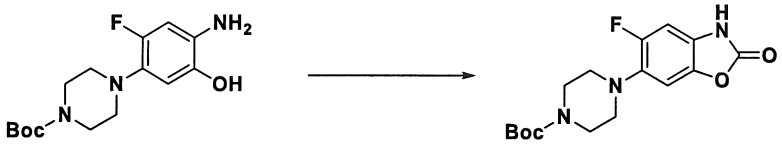
4,5-diflo-2-nitrophenol (7,850 g, 44,834 mmol) được tạo ra ở bước 1, tert-butyl piperazin-1-carboxylat (16,702 g, 89,668 mmol) và kali cacbonat (12,393 g, 89,668 mmol) được trộn trong toluen (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ và được làm mát xuống đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat (20 ml) và hexan (10 ml) được đưa vào sản phẩm cô đặc và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (8,300 g, 54,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-hydroxyphenyl)piperazin-1-carboxylat



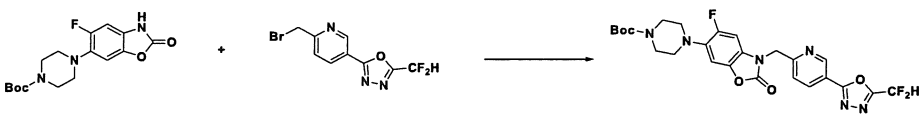
Tert-butyl 4-(2-flo-5-hydroxy-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,780 g, 2,285 mmol) được tạo ra ở bước 2 được hòa tan trong etanol (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó Raney nickel được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,500 g, 70,3%, chất rắn màu trắng).

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-hydroxyphenyl)piperazin-1-carboxylat (0,500 g, 1,606 mmol) được tạo ra ở bước 3 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,391 g, 2,409 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,205 g, 37,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 316

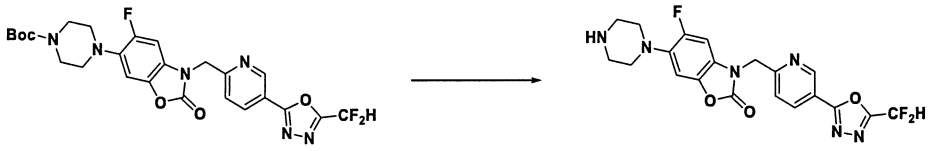


Tert-butyl 4-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperazin-1-carboxylat (0,205 g, 0,608 mmol) được tạo ra ở bước 4 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó natri hydrua (60,00%, 0,028 g, 0,699 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,212 g, 0,729 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 60,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,16 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,96 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ 317: Tổng hợp hợp chất 317: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)piperazin-1-carboxylat (0,300 g, 0,549 mmol) và axit trifloaxetic (0,420 ml, 5,489 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử

nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,210 g, 85,7%, chất rắn màu vàng).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 317

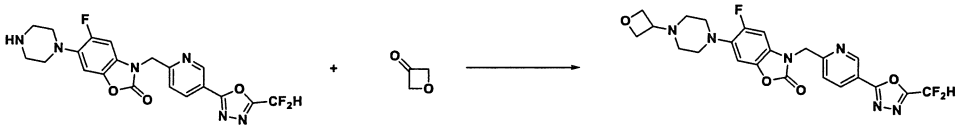


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,110 g, 0,246 mmol) được tạo ra ở bước 1, formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,037 ml, 0,493 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,104 g, 0,493 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 53,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 6,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,07 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,67 ~ 2,63 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 318: Tổng hợp hợp chất 318: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 318



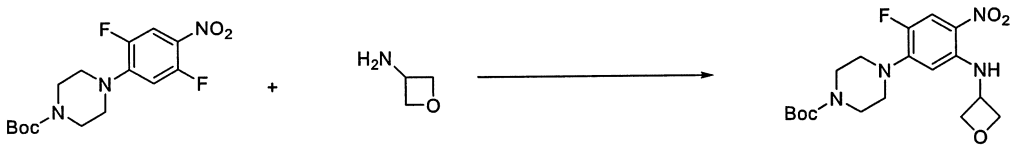
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(piperazin-1-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,224 mmol), 3-oxetan (0,026 ml, 0,448 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,448 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml)

ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 35,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,96 ~ 6,95 (m, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 6,82 ~ 6,80 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,73 ~ 4,64 (m, 4H), 3,62 ~ 3,56 (m, 1H), 3,10 ~ 3,08 (m, 4H), 2,55 ~ 2,52 (m, 4H).

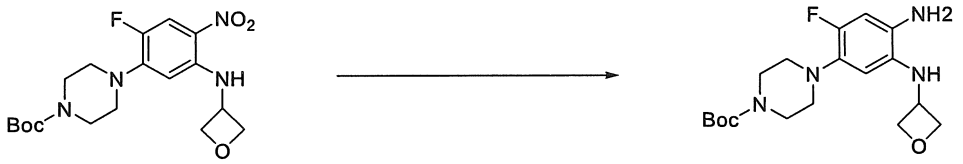
Ví dụ 319: Tổng hợp hợp chất 319: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-flo-4-nitro-5-(oxetan-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat



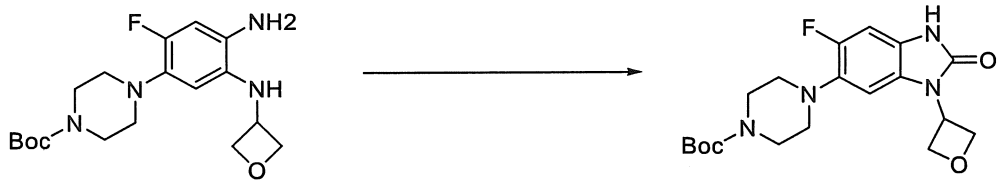
Tert-butyl 4-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (4,640 g, 13,515 mmol), oxetan-3-amin (1,087 g, 14,866 mmol), kali cacbonat (3,736 g, 27,029 mmol) và kali iotua (0,224 g, 1,351 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (60 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (5,520 g, 103,0%, chất rắn màu vàng).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-(oxetan-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat



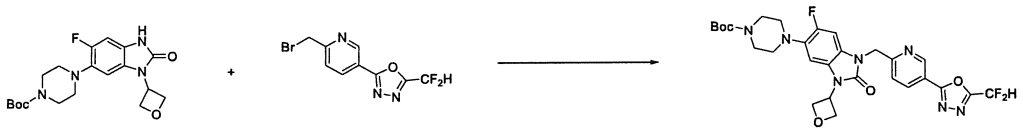
Tert-butyl 4-(2-flo-4-nitro-5-(oxetan-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat (5,520 g, 13,925 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (60 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (550 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,870 g, 95,4%, chất rắn màu tím).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-flo-3-(oxetan-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat



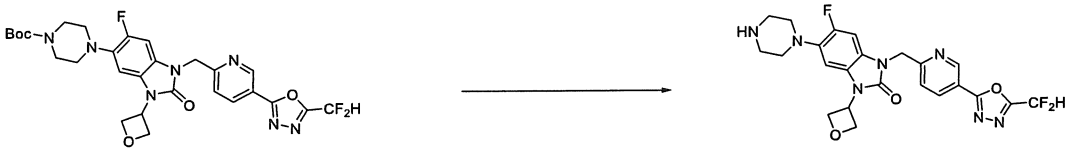
Tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-(oxetan-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat (4,870 g, 13,290 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (1,852 ml, 13,290 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 2,801 g, 17,277 mmol) được hòa tan trong diclometan (70 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 80 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,710 g, 90,3%) dưới dạng chất rắn màu tím.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat



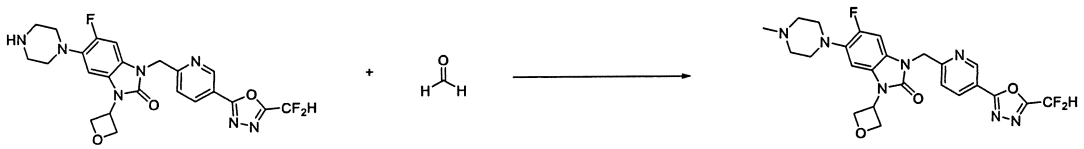
Tert-butyl 4-(6-flo-3-(oxetan-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat (2,000 g, 5,096 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (25 ml), sau đó natri hydrua (60,00%, 0,306 g, 7,645 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở 0°C, tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 30 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,960 g, 63,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat (1,960 g, 3,258 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (2,495 ml, 32,580 mmol) được hòa tan trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,000 g, 61,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 319

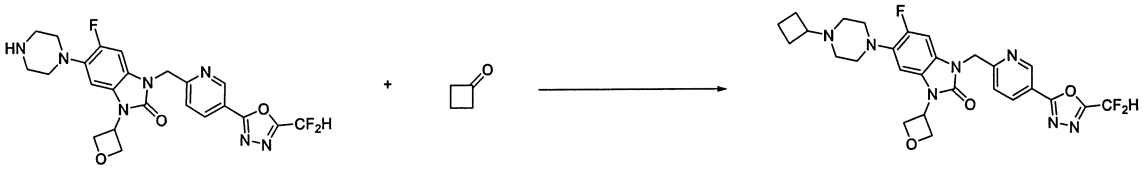


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,399 mmol) và formaldehit (0,018 g, 0,598 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,077 g, 75,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 12,0, 7,7 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,66 - 5,60 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 3,11 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,70 - 2,50 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 516,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 320: Tổng hợp hợp chất 320: 5-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 320



1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 319, natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,399 mmol) và xyclobutanon (0,042 g, 0,598 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký

cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,073 g, 66,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,66 - 5,59 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,19 - 5,10 (m, 4H), 3,11 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,70 - 2,45 (m, 4H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 556,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 321: Tổng hợp hợp chất 321: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 321



1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 319, natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,399 mmol) và oxetan-3-on (0,043 g, 0,598 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,081 g, 72,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,65 - 5,60 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,14 (td, J = 9,8, 5,3 Hz, 4H), 4,66 (td, J = 12,1, 5,9 Hz, 4H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,13 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,70 - 2,50 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 558,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 322: Tổng hợp hợp chất 322: 5-(4-((1H-indol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 322

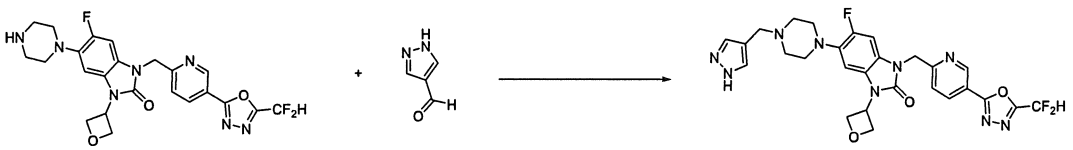


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 319, natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,399 mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,087 g, 0,598 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,078 g, 61,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 51,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,73 (m, 1H), 5,66 - 5,59 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,10 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 2,80 - 2,60 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 632,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 323: Tổng hợp hợp chất 323: 5-(4-((1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 323

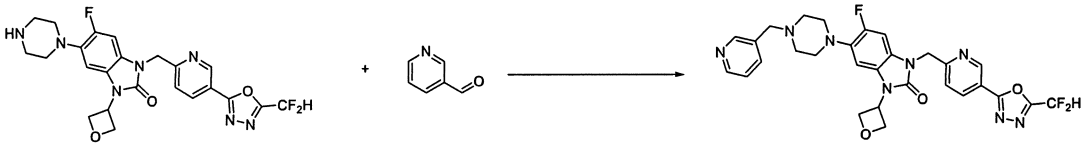


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 319, natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,399 mmol) và 1H-pyrazol-4-carbaldehyt (0,057 g, 0,598 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,094 g, 80,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H) 7,54 (s, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 6,92 (t, J = 50,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,66 - 5,59 (m, 1H), 5,19 - 5,12 (m, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,20 - 3,00 (m, 4H), 2,80 - 2,50 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 582,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 324: Tổng hợp hợp chất 324: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 324



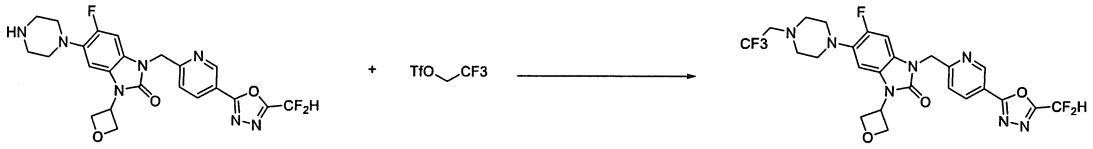
1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 319, natri triaxetoxybohydrua (0,085 g, 0,399 mmol) và nicotinaldehyt (0,064 g, 0,598 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký

cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,085 g, 72,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,66 - 5,59 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,16 - 5,10 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,10 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,80 - 2,60 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 593,6 (M^+ + 1).

Ví dụ 325: Tổng hợp hợp chất 325: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 325

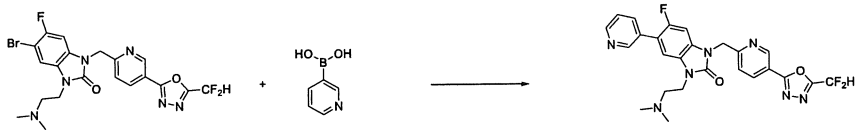


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-(oxetan-3-yl)-5-(piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,100 g, 0,199 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 319, trietylamin (0,056 ml, 0,399 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,093 g, 0,399 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,102 g, 87,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,67 - 5,60 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,18 - 5,11 (m, 4H), 3,12 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,04 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 4,5 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 584,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 326: Tổng hợp hợp chất 326: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-(dimetylamin)etyl)-6-flo-5-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 326

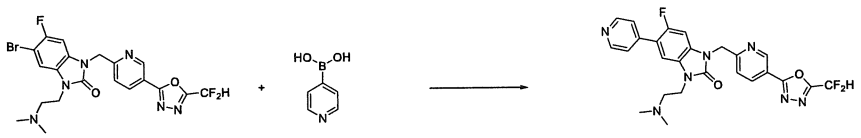


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-(dimetylamin)etyl)-6-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,293 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,054 g, 0,440 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,019 g, 0,029 mmol) và xesi cacbonat (0,239 g, 0,733 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 40,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,62 ~ 8,61 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,88 ~ 7,86 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,13 ~ 7,11 (m, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,91 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,31 (s, 2H), 4,15 ~ 4,11 (m, 2H), 2,79 ~ 2,75 (m, 2H), 2,40 (s, 6H).

Ví dụ 327: Tổng hợp hợp chất 327: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-(dimetylamin)etyl)-6-flo-5-(pyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 327



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-3-(2-(dimetylamin)etyl)-6-flo-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,293 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,054 g, 0,440 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,019 g, 0,029 mmol) và xesi cacbonat (0,239 g, 0,733 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml), sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 33,5%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,39 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,51 ~ 7,46 (m, 3H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,91 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,30 (s, 2H), 4,11 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 6H).

Ví dụ 328: Tổng hợp hợp chất 328: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

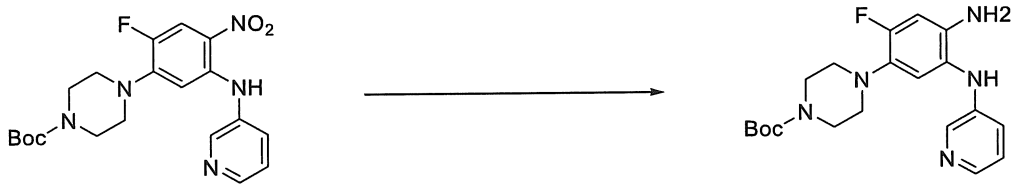
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-flo-4-nitro-5-(pyridin-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Pyridin-3-amin (0,663 g, 7,049 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40 ml), sau đó lithi bis(trimetylsilyl)amide (26,00%, 4,536 g, 7,049 mmol) được bổ sung từ từ vào

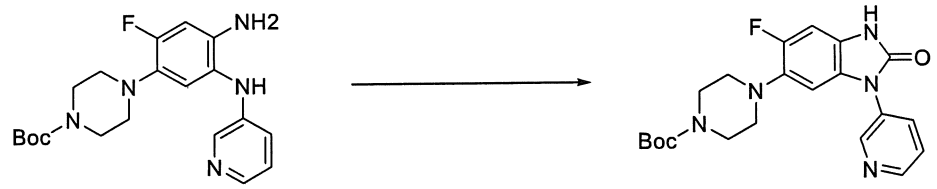
dung dịch thu được và được khuấy trong khi duy trì nhiệt độ ở 0°C rồi tert-butyl 4-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)piperazin-1-carboxylat (2,200 g, 6,408 mmol) được thêm vào được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,504 g, 18,8%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-(pyridin-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-flo-4-nitro-5-(pyridin-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,504 g, 1,207 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (5 ml)/tetrahydrofuran (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (50 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,460 g, 98,3%, chất rắn màu nâu).

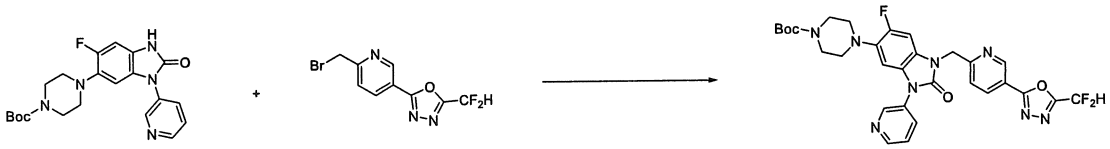
Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(6-flo-2-oxo-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(4-amin-2-flo-5-(pyridin-3-ylamin)phenyl)piperazin-1-carboxylat (0,430 g, 1,110 mmol) được tạo ra ở bước 2, trietylamin (0,155 ml, 1,110 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,216 g, 1,332 mmol) được hòa tan trong diclometan (6 ml)

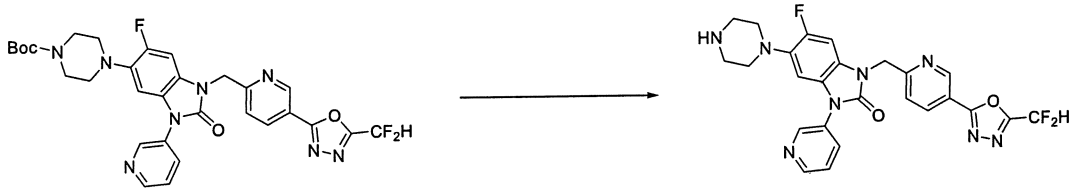
ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,449 g, 97,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-2-oxo-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat



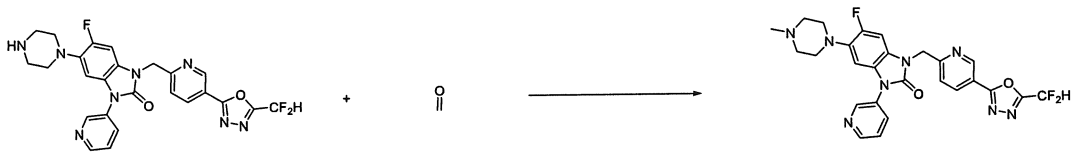
Tert-butyl 4-(6-flo-2-oxo-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat (0,440 g, 1,064 mmol) được tạo ra ở bước 3 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (6 ml), sau đó natri hydrua (60,00%, 0,064 g, 1,596 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được và được khuấy trong 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ ở 0°C. Tiếp đó, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,340 g, 1,171 mmol) được thêm vào hỗn hợp thu được và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0 đến 100%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,490 g, 74,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 5. Tổng hợp 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(piperazin-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on



Tert-butyl 4-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-2-oxo-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)piperazin-1-carboxylat (0,490 g, 0,787 mmol) được tạo ra ở bước 4 và axit trifloaxetic (0,603 ml, 7,870 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; metanol/diclometan = 0 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,267 g, 64,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6. Tổng hợp hợp chất 328

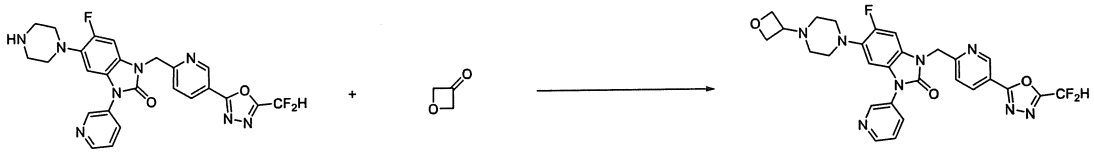


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(piperazin-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,130 g, 0,249 mmol) được tạo ra ở bước 5, natri triaxetoxybohydrua (0,105 g, 0,498 mmol) và formaldehit (37,00%, 0,061 g, 0,746 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,086 g, 64,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (td, J = 5,0, 2,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 4H), 2,70 - 2,40 (m, 4H), 2,32 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 537,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 329: Tổng hợp hợp chất 329: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 329

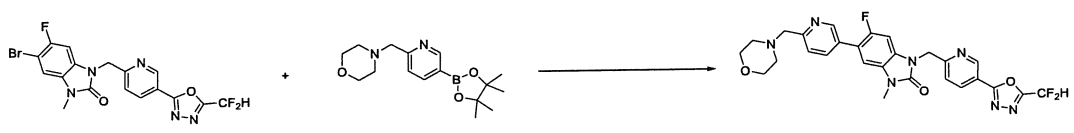


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-5-(piperazin-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,130 g, 0,249 mmol) được tạo ra ở bước 5 của hợp chất 328, natri triaxetoxybohydrua (0,105 g, 0,498 mmol) và oxetan-3-on (0,054 g, 0,746 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,113 g, 78,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,64 (td, J = 11,6, 5,5 Hz, 4H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,03 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,60 - 2,45 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 579,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 330: Tổng hợp hợp chất 330: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 330

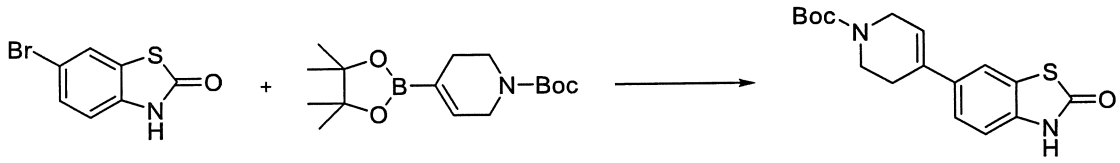


5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,440 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, 4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin (0,161 g, 0,528 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua (Pd(dtbpf)Cl_2, 0,014 g, 0,022 mmol) và xesi cacbonat (0,170 g, 0,881 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2,5 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,188 g, 77,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 5,0, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,51 (t, J = 4,4 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 553,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 331: Tổng hợp hợp chất 331: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-metylpiperidin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

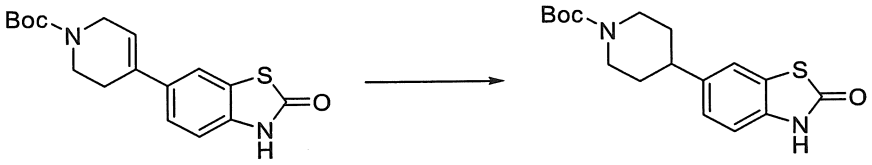
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



6-brombenzo[d]thiazol-2(3H)-on (1,500 g, 6,519 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (2,419 g, 7,823 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II) (Pd(dppf)Cl_2, 0,239 g, 0,326 mmol) và xesi cacbonat (6,372 g, 19,558 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan

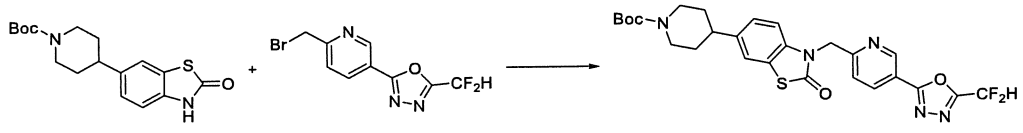
(30 ml)/nước (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5 đến 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,700 g, 14,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,700 g, 2,106 mmol) được tạo ra ở bước 1 được hòa tan trong metanol (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó Pd/C 10% (70 mg) được bổ sung từ từ vào dung dịch thu được ở cùng nhiệt độ và được khuấy ở 50°C trong 18 giờ với sự có mặt của bóng hydro được gắn vào đó, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, sau đó dung môi được loại bỏ khỏi dịch lọc thu được dưới áp suất thấp, rồi hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,217 g, 30,8%, chất rắn màu vàng nhạt).

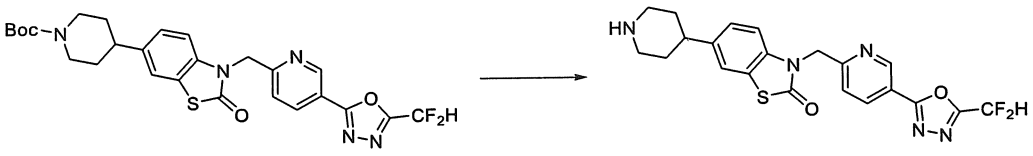
Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat



Tert-butyl 4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat (0,217 g, 0,649 mmol) được tạo ra ở bước 2, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,207 g, 0,714 mmol), kali cacbonat (0,135 g, 0,973 mmol)

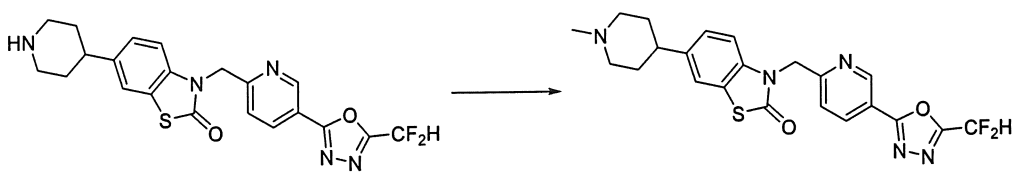
và kali iotua (0,011 g, 0,065 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 28,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on



Tert-butyl 4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)piperidin-1-carboxylat (0,100 g, 0,184 mmol) được tạo ra ở bước 3 và axit trifloaxetic (0,014 ml, 0,184 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,064 g, 78,4%, dầu màu vàng).

Bước 5. Tổng hợp hợp chất 331



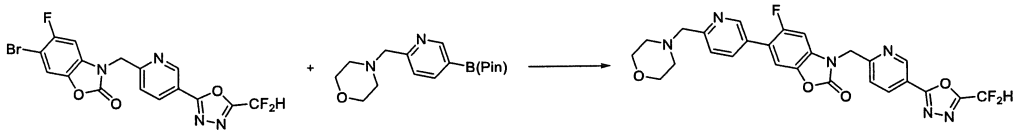
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,064 g, 0,144 mmol) được tạo ra ở bước 4, formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,016 ml, 0,216 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,061 g, 0,289 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu

được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,055 g, 83,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,33 - 2,32 (m, 2H), 2,06 - 2,04 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 332: Tổng hợp hợp chất 332: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 332

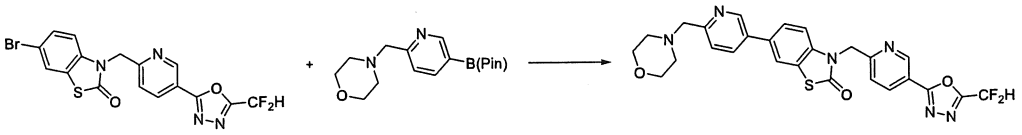


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,227 mmol), 4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin (0,083 g, 0,272 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,148 g, 0,453 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2,5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,009 g, 7,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,60 (m, 2H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,82 (brs, 6H), 2,64 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 539,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 333: Tổng hợp hợp chất 333: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(6-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 333

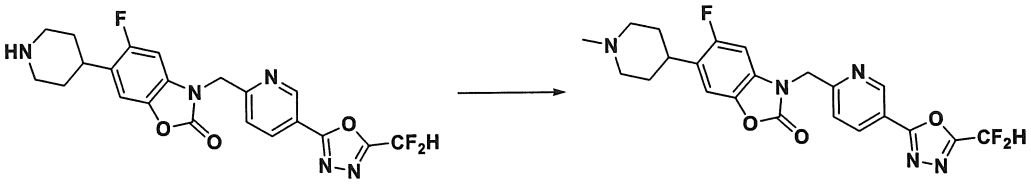


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,228 mmol), 4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin (0,083 g, 0,273 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,007 g, 0,011 mmol) và xesi cacbonat (0,148 g, 0,455 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (1,5 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2,5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g, 27,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,79 - 3,75 (m, 6H), 2,59 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 537,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 334: Tổng hợp hợp chất 334: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-metylpiperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 334

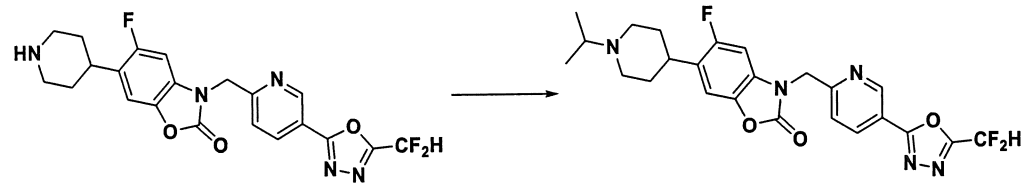


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,225 mmol) và formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,025 ml, 0,337 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,449 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 58,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,12 - 3,09 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,06 - 2,05 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 460,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 335: Tổng hợp hợp chất 335: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 335



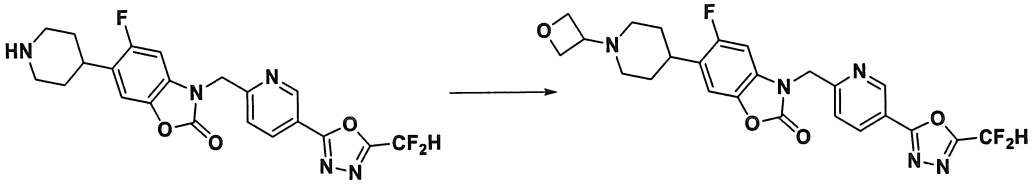
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,225 mmol) và axeton (0,025 ml, 0,337 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,095 g, 0,449 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau

đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,056 g, 51,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,12 - 3,09 (m, 2H), 2,92 - 2,91 (m, 2H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 1,88 - 1,87 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 488,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 336: Tổng hợp hợp chất 336: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 336

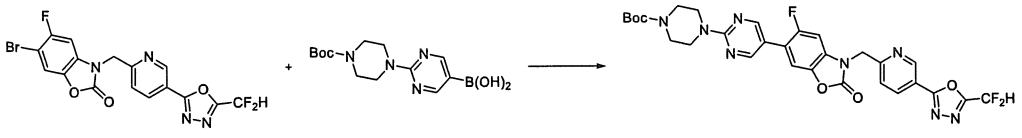


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(piperidin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,635 mmol) và oxetan-3-on (0,061 ml, 0,953 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,269 g, 1,271 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 13,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,74 - 4,70 (m, 4H), 3,58 - 3,57 (m, 1H), 2,93 - 2,92 (m, 3H), 2,03 - 2,02 (m, 2H), 1,65 - 1,64 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 502,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 337: Tổng hợp hợp chất 337: tert-butyl 4-(5-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 337

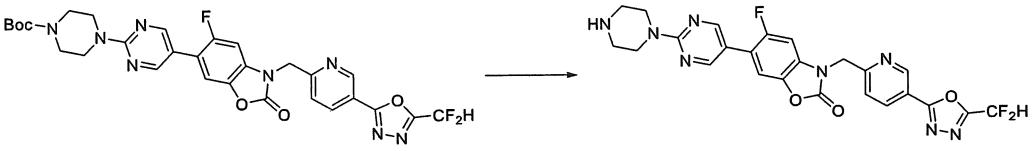


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,500 g, 1,133 mmol), axit 2-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)boronic (0,418 g, 1,360 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,037 g, 0,057 mmol) và xesi cacbonat (0,739 g, 2,267 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 28,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,45 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,93 - 3,91 (m, 4H), 3,57 - 3,55 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 625,2 ($M^+ + 1$).

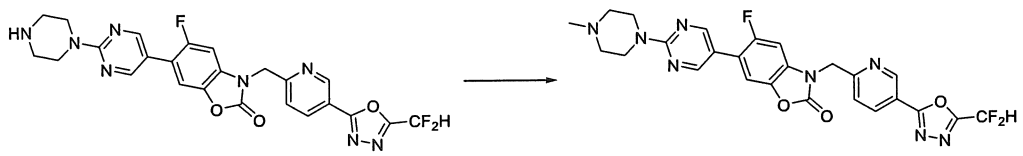
Ví dụ 338: Tổng hợp hợp chất 338: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on



Tert-butyl 4-(5-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (0,241 g, 0,386 mmol) và axit trifloaxetic (0,295 ml, 3,859 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,132 g, 65,2%, chất rắn màu nâu).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 338

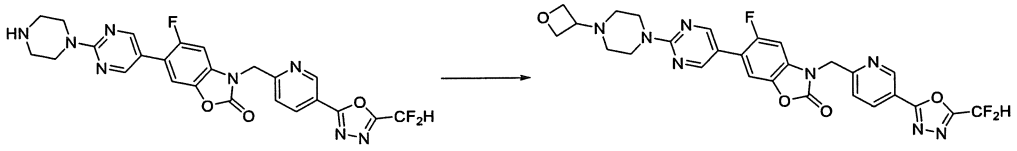


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,070 g, 0,133 mmol) được tạo ra ở bước 1 và formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,015 ml, 0,200 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,057 g, 0,267 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 47 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,046 g, 64,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,79 - 3,77 (m, 4H), 2,38 - 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 539,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 339: Tổng hợp hợp chất 339: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 339

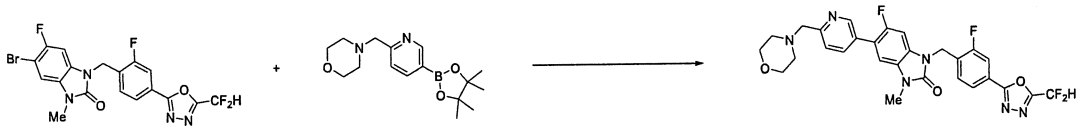


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,060 g, 0,114 mmol) và oxetan-3-on (0,012 g, 0,172 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,048 g, 0,229 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2,5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 39,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,47 (m, 2H), 7,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,81 - 3,80 (m, 4H), 3,50 - 3,49 (m, 1H), 2,34 - 2,33 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 581,5 (M^+ + 1)

Ví dụ 340: Tổng hợp hợp chất 340: 1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 340



5-brom-1-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-flobenzyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,200 g, 0,424 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 148, 4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)morpholin (0,155 g, 0,509 mmol), xesi cacbonat (0,277 g, 0,849 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,014 g, 0,021 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2 ml)/nước (0,6 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,135 g, 55,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 6,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,60 - 2,45 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 569,35 (M^+ + 1).

Ví dụ 341: Tổng hợp hợp chất 341: tert-butyl 4-(5-(1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 341



5-brom-1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (1,500 g, 3,302 mmol) được tạo ra ở bước 4 của hợp chất 147, axit (2-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)boronic (1,221 g, 3,963 mmol), xesi cacbonat (2,152 g, 6,605 mmol) và [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,108 g, 0,165 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (9 ml)/nước (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc

bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào dịch lọc thu được, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,590 g, 28,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,35 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,86 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,52 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,49 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 638,38 (M^+ + 1).

Ví dụ 342: Tổng hợp hợp chất 342: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 342



1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 341, natri triaxetoxybohydrua (0,118 g, 0,558 mmol) và formaldehit (37,00%, 0,068 g, 0,837 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,141 g, 91,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,33 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,88 (d,

J = 6,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,48 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 552,35 (M^+ + 1).

Ví dụ 343: Tổng hợp hợp chất 343: 1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 343

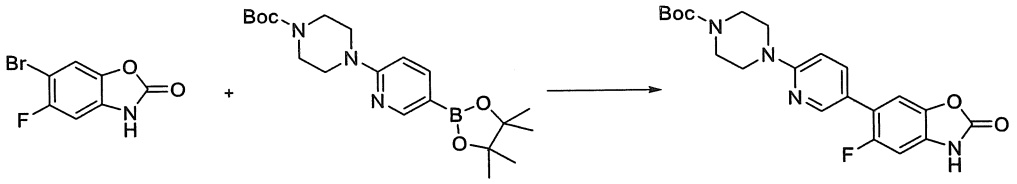


1-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-flo-3-metyl-5-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (0,150 g, 0,279 mmol) được tạo ra ở bước 1 của hợp chất 341, natri triaxetoxybohydrua (0,118 g, 0,558 mmol) và oxetan-3-on (0,060 g, 0,837 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 69,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,34 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,67 (td, J = 7,5, 5,6 Hz, 4H), 3,91 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,40 (t, J = 4,9 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 594,24 (M^+ + 1).

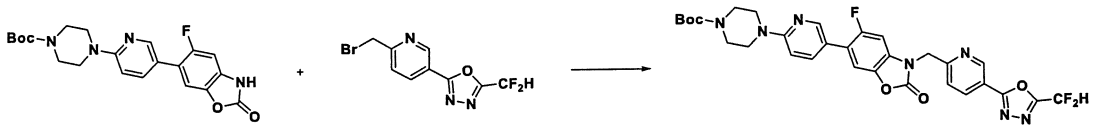
Ví dụ 344: Tổng hợp hợp chất 344: tert-butyl 4-(5-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(5-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat



6-brom-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,500 g, 2,155 mmol), tert-butyl 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (1,007 g, 2,586 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,070 g, 0,108 mmol) và xesi cacbonat (1,404 g, 4,310 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Dietyl ete (20 ml) được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng dietyl ete, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,783 g, 87,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 344



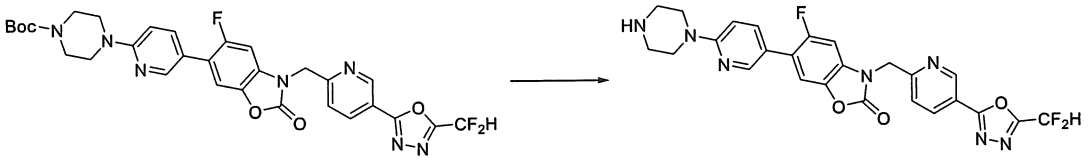
Tert-butyl 4-(5-(5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (0,783 g, 1,889 mmol) được tạo ra ở bước 1, 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,603 g, 2,078 mmol), kali cacbonat (0,392 g, 2,834 mmol) và kali iotua (0,031 g, 0,189 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào sản phẩm cô đặc, rồi quá trình chiết được thực hiện bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Dietyl ete được rót vào sản phẩm cô đặc và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc,

rồi được rửa bằng dietyl ete, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,794 g, 67,4%) dưới dạng chất rắn màu xám.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,62 - 3,60 (m, 8H), 1,51 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 624,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 345: Tổng hợp hợp chất 345: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 345

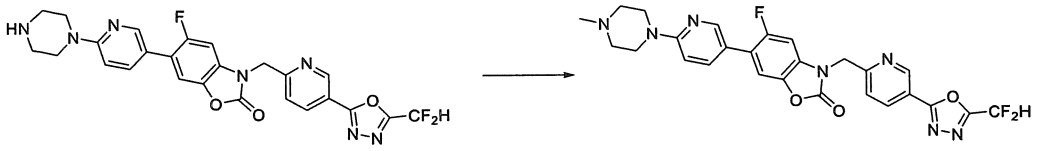


Tert-butyl 4-(5-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (0,045 g, 0,072 mmol) và axit trifloaxetic (0,028 ml, 0,361 mmol) được hòa tan trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và diclometan được rót vào sản phẩm cô đặc được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 60,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,45 (m, 3H), 7,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 6H), 2,86 (brs, 2H); **LRMS** (ES) m/z 524,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 346: Tổng hợp hợp chất 346: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 346

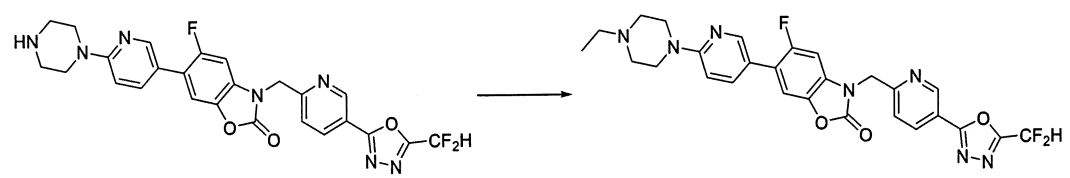


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,200 g, 0,382 mmol) và formaldehit (dung dịch 37,00%, 0,043 ml, 0,573 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,162 g, 0,764 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được sản phẩm. Tiếp đó, dietyl ete được cho vào sản phẩm thu được và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng dietyl ete, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 5,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,72 (brs, 4H), 2,68 (brs, 4H), 2,45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 538,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 347: Tổng hợp hợp chất 347: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(6-(4-etylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 347



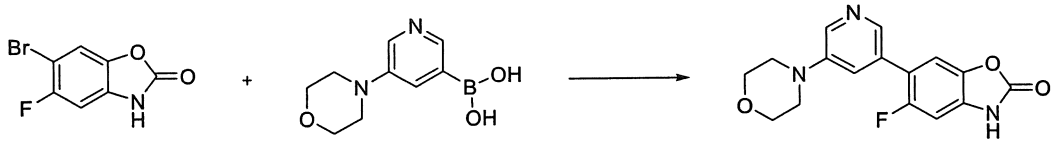
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,200 g, 0,382 mmol), axetaldehyt (0,032 ml, 0,573 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,162 g, 0,764 mmol) được hòa tan

trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 5,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,32 (brs, 1H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 4H), 2,64 - 2,63 (m, 4H), 2,54 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 552,4 (M^+ + 1).

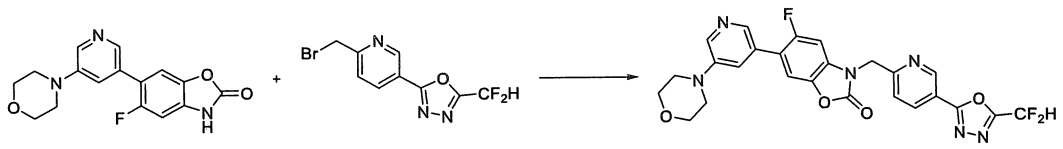
Ví dụ 348: Tổng hợp hợp chất 348: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(5-morpholinopyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp 5-flo-6-(5-morpholinopyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on



6-brom-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,200 g, 0,862 mmol), axit (2-morpholinopyridin-4-yl)boronic (0,215 g, 1,034 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,028 g, 0,043 mmol) và xesi cacbonat (0,562 g, 1,724 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15 ml)/nước (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,064 g, 23,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 348

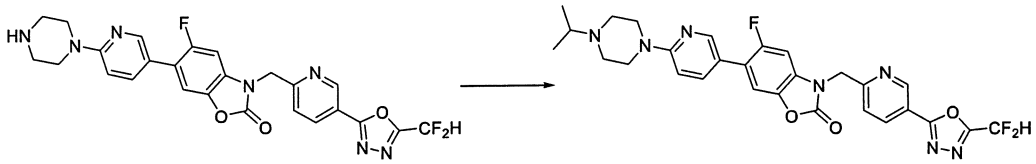


5-flo-6-(5-morpholinopyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,064 g, 0,203 mmol), 2-(6-(brommetyl)pyridin-3-yl)-5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol (0,071 g, 0,244 mmol) được tạo ra ở bước 1, kali cacbonat (0,042 g, 0,304 mmol) và kali iotua (0,003 g, 0,020 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,016 g, 15,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,29 (t, J = 4,8 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 525,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 349: Tổng hợp hợp chất 349: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 349



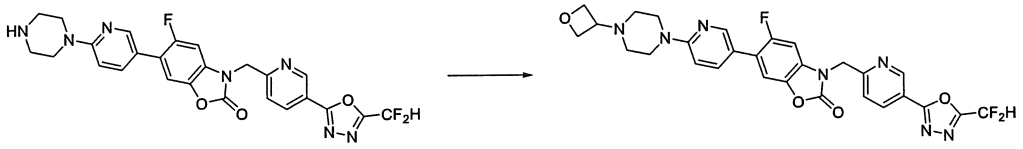
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,200 g, 0,382 mmol), axeton (0,042 ml, 0,573 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,162 g, 0,764 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo

để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,056 g, 25,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,92 - 2,89 (m, 1H), 2,77 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 566,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 350: Tổng hợp hợp chất 350: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 350

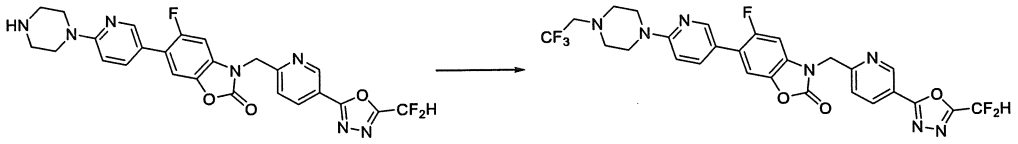


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,200 g, 0,382 mmol), oxetan-3-on (0,037 ml, 0,573 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,162 g, 0,764 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2,5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 5,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,73 (brs, 4H), 3,71 - 3,61 (m, 6H), 2,53 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 580,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 351: Tổng hợp hợp chất 351: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 351

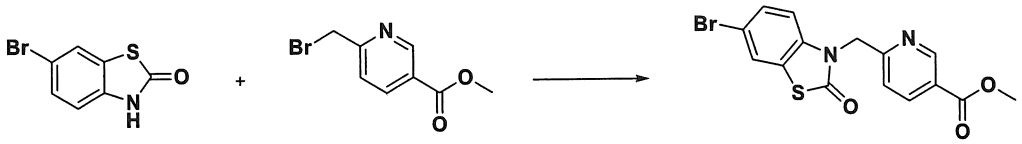


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,200 g, 0,382 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,133 g, 0,573 mmol) và kali cacbonat (0,106 g, 0,764 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 12,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,66 - 3,65 (m, 4H), 3,06 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 4,9 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 606,2 (M^+ + 1).

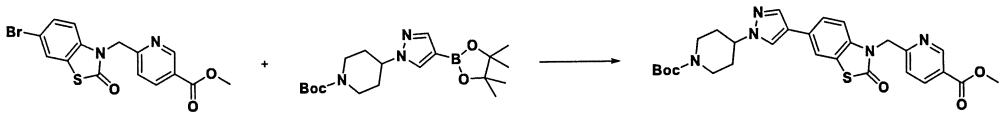
Ví dụ 352: Tổng hợp hợp chất 352: tert-butyl 4-(4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp metyl 6-((6-brom-2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl)metyl)nicotinat



6-brombenzo[d]thiazol-2(3H)-on (1,000 g, 4,346 mmol), metyl 6-(brommetyl)nicotinat (2,000 g, 8,693 mmol), kali cacbonat (1,201 g, 8,693 mmol) và kali iotua (0,072 g, 0,435 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5 đến 15%) và được cô đặc để thu được sản phẩm. Tiếp đó, dietyl ete được cho vào sản phẩm thu được và được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng dietyl ete, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,700 g, 42,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

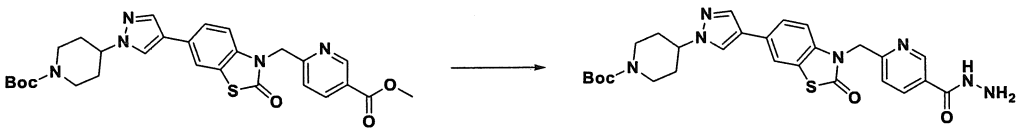
Bước 2. Tổng hợp metyl 6-((6-(1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl)metyl)nicotinat



Metyl 6-((6-brom-2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl)metyl)nicotinat (0,700 g, 1,846 mmol) được tạo ra ở bước 1, tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,836 g, 2,215 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,060 g, 0,092 mmol) và xesi cacbonat (1,203 g, 3,692 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (12 ml)/nước (3 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được

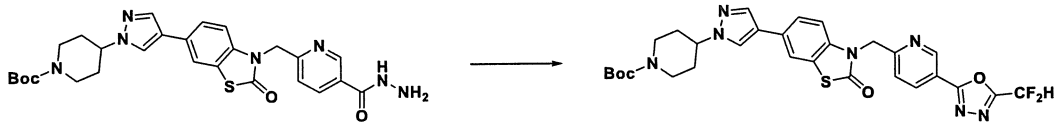
tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 20 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,920 g, 90,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Metyl 6-((6-(1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl)metyl)nicotinat (0,920 g, 1,674 mmol) được tạo ra ở bước 2 và hydrazin monohydrat (0,813 ml, 16,738 mmol) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng etanol, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,717 g, 77,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp hợp chất 352



Tert-butyl 4-(4-(3-((5-(hydrazincarbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,717 g, 1,304 mmol) được tạo ra ở bước 3 và imidazol (0,266 g, 3,913 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó anhydrit 2,2-difloaxetic (0,487 ml, 3,913 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, rồi được gia nhiệt hồi lưu trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sulfat khan, rồi được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,856 g, 107,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,97 - 1,93 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 610,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 353: Tổng hợp hợp chất 353: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 353

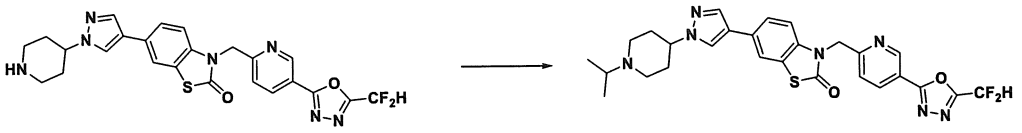


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và formaldehit (dung dịch 38,00%, 0,022 ml, 0,294 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,393 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,068 g, 66,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 - 6,81 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 524,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 354: Tổng hợp hợp chất 354: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 354

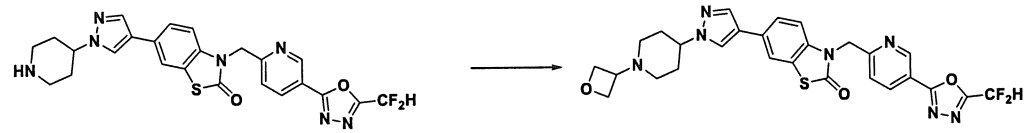


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,393 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó axeton (0,022 ml, 0,294 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 23,1%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,82 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,09 - 3,08 (m, 2H), 2,89 - 2,88 (m, 2H), 2,41 - 2,40 (m, 2H), 2,26 - 2,24 (m, 2H), 2,08 - 2,06 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 552,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 355: Tổng hợp hợp chất 355: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 355



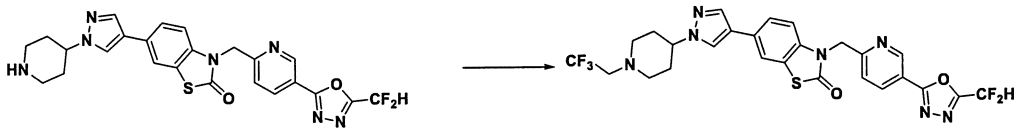
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,393 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt

độ phòng, sau đó 3-oxetanon (0,019 ml, 0,294 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,045 g, 40,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,82 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,72 - 4,64 (m, 4H), 4,21 - 4,17 (m, 1H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 2,93 - 2,91 (m, 2H), 2,26 - 2,23 (m, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 566,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 356: Tổng hợp hợp chất 356: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 356



3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,042 ml, 0,294 mmol) và kali cacbonat (0,054 g, 0,393 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20 đến 60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,075 g, 64,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,11 - 6,82 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 4H), 2,62 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 592,2 (M^+ + 1).

Ví dụ 357: Tổng hợp hợp chất 357: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(1-((1-floxyclopropyl)metyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 357

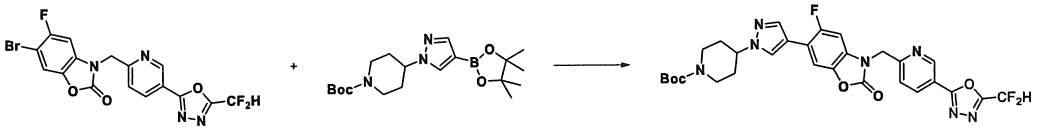


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và 1-floxyclopropan-1-carbaldehyt (0,026 g, 0,294 mmol) được hòa tan trong diclometan (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,393 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 50 đến 90%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 58,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 - 6,82 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 3,23 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,82 (d, *J* = 21,4 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,22 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,15 - 1,07 (m, 2H), 0,68 - 0,62 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 582,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 358: Tổng hợp hợp chất 358: tert-butyl 4-(4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 358

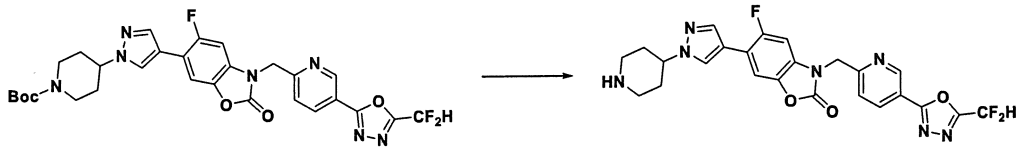


6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (2,000 g, 4,534 mmol), tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,053 g, 5,440 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,148 g, 0,227 mmol) và xesi cacbonat (2,954 g, 9,067 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (20 ml)/nước (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 20 đến 70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,491 g, 17,7%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,19 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,00 - 1,96 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 612,2 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 359: Tổng hợp hợp chất 359: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 359



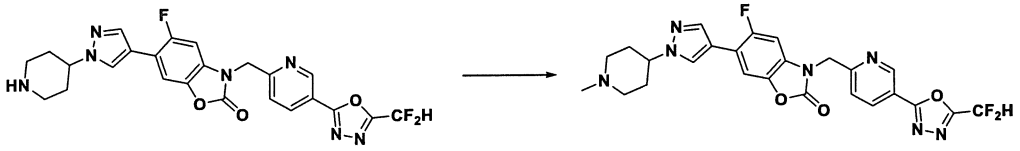
Tert-butyl 4-(4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (0,591 g, 0,966 mmol) và axit trifloaxetic (0,370 ml, 4,832 mmol) được hòa tan trong

diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,515 g, 104,2%, chất rắn màu nâu nhạt).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,45 (m, 1H), 7,31 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 2,90 - 2,88 (m, 2H), 2,12 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 512,0 (M^+ + 1).

Ví dụ 360: Tổng hợp hợp chất 360: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 360

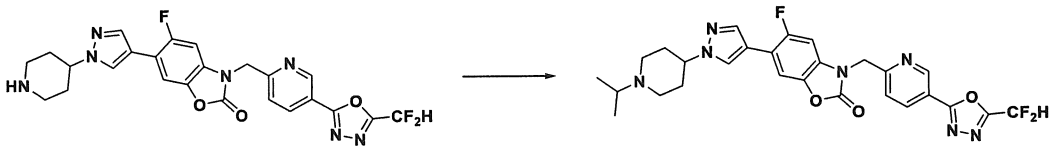


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và formaldehit (dung dịch 38,00%, 0,021 ml, 0,293 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,391 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,023 g, 22,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,80 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,26 - 4,25 (m, 1H), 3,15 - 3,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36 - 2,19 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 526,2 (M+ + 1).

Ví dụ 361: Tổng hợp hợp chất 361: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 361

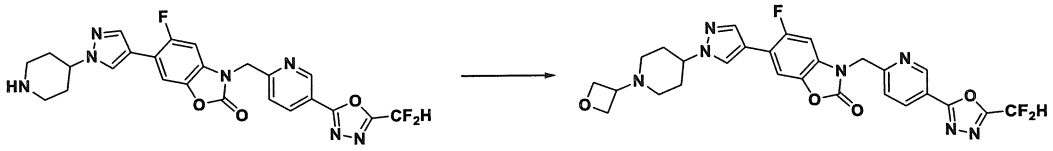


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và axeton (0,022 ml, 0,293 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,391 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 16,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,81 - 7,80 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 3,51 - 3,49 (m, 2H), 3,11 - 3,08 (m, 1H), 2,37 - 2,36 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,13 - 2,11 (m, 2H), 1,32 - 1,13 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 554,5 (M^+ + 1).

Ví dụ 362: Tổng hợp hợp chất 362: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 362

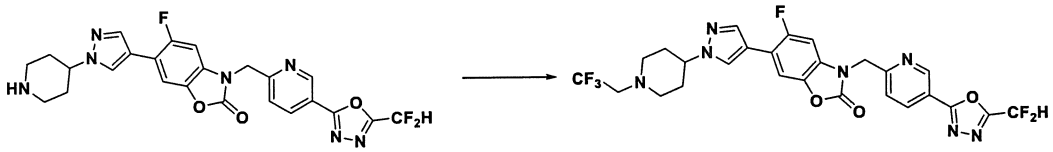


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và 3-oxetanon (0,019 ml, 0,293 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,083 g, 0,391 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2,5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,056 g, 5,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,80 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,72 - 4,64 (m, 4H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 2,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,23 - 2,22 (m, 2H), 2,18 - 2,03 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 568,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 363: Tổng hợp hợp chất 363: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 363



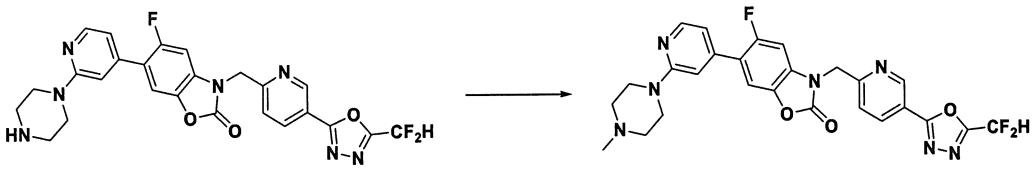
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,196 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (0,042 ml, 0,293 mmol) và kali cacbonat (0,054 g, 0,391 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu

được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó nước được rót vào sản phẩm cô đặc thu được, và quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10 đến 40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,006 g, 5,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,08 - 6,83 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,21 - 4,20 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 4H), 2,63 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,12 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 594,3 (M^+ + 1).

Ví dụ 364: Tổng hợp hợp chất 364: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 364

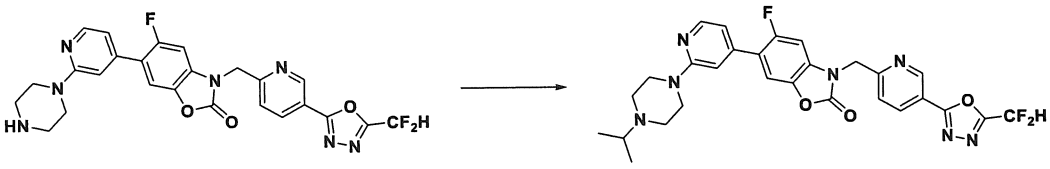


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,191 mmol) và formaldehit (dung dịch 38,00%, 0,021 ml, 0,287 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,382 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,072 g, 70,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 6,74 (brs, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,62 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 538,3 (M+ + 1).

Ví dụ 365: Tổng hợp hợp chất 365: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 365

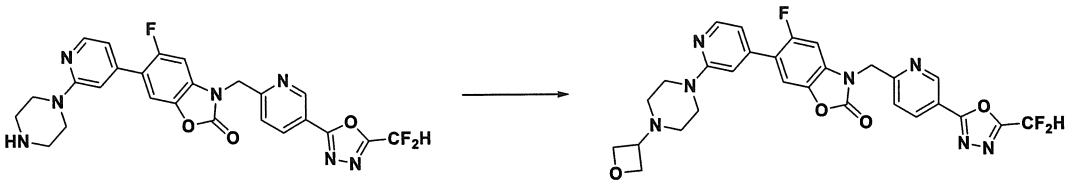


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,191 mmol) và axeton (0,021 ml, 0,287 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,382 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,072 g, 66,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,08 - 7,82 (m, 2H), 6,73 (brs, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,60 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,76 - 2,72 (m, 1H), 2,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 1,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 566,1 (M^+ + 1).

Ví dụ 366: Tổng hợp hợp chất 366: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 366

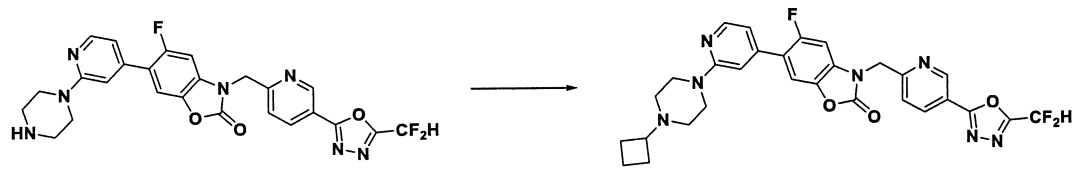


3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,191 mmol) và 3-oxetanon (0,018 ml, 0,287 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,382 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2,5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 27,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 2H), 6,77 - 6,74 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,73 - 4,67 (m, 4H), 4,15 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 2,47 (t, J = 5,0 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 580,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 367: Tổng hợp hợp chất 367: 6-(2-(4-xyclobutylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 367



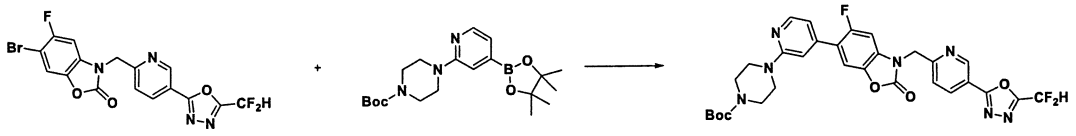
3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-on (0,100 g, 0,191 mmol) và xyclobutanon (0,021 g, 0,287 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó natri

triaxetoxybohydrua (0,081 g, 0,382 mmol) được thêm vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện bằng diclometan, rồi được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp dung dịch nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, cột 4 g; metanol/diclometan = 0 đến 2,5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,052 g, 47,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 6,74 - 6,43 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,61 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,77 - 1,73 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 578,4 (M^+ + 1).

Ví dụ 368: Tổng hợp hợp chất 368: 3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-6-(2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

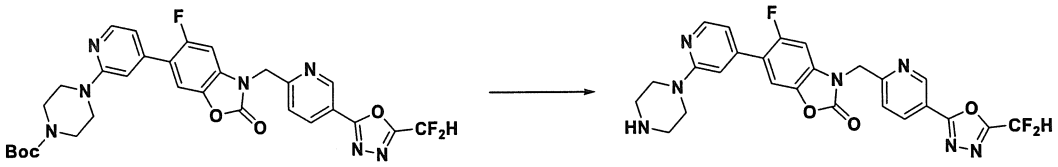
Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat



6-brom-3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (2,000 g, 4,534 mmol), tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (2,118 g, 5,440 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphin)feroxen]paladi(II) diclorua ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 0,148 g, 0,227 mmol) và xesi cacbonat (2,954 g, 9,067 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (10 ml)/nước (2,5 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp thu được được bức xạ bằng lò vi sóng, rồi được gia nhiệt ở 100°C trong 20 phút, rồi phản ứng được kết thúc bằng cách hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 2cột 4 g; etyl

axetat/hexan = 5 đến 20%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,260 g, 44,6%) dưới dạng chất rắn màu xám.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 368



Tert-butyl 4-(4-(3-((5-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (1,000 g, 1,604 mmol) được tạo ra ở bước 1 và axit trifloaxetic (0,982 ml, 12,829 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và diclometan được rót vào hỗn hợp phản ứng được khuấy để lọc lấy chất rắn kết tủa, rồi được rửa bằng diclometan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,830 g, 98,9%) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,75 (brs, 4H), 3,17 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 524,1 (M^+ + 1).

Quy trình đo và phân tích hoạt tính hợp chất của sáng chế

Ví dụ thí nghiệm 1. Xác định sự ức chế hoạt tính enzym HDAC (trong ống nghiệm - *in vitro*)

Chất ức chế chọn lọc HDAC6 có vai trò quan trọng trong ức chế chọn lọc HDAC1, vốn là nguyên nhân gây ra các tác dụng phụ, và do đó tính chọn lọc enzym HDAC1/6 và tính chọn lọc tế bào (HDAC1: axetyl hóa histon/HDAC6: axetyl hóa tubulin) đã được xác định.

1. Phương pháp thí nghiệm

Khả năng ức chế enzym HDAC của vật liệu kiểm tra được đo bằng cách sử dụng bộ xét nghiệm phát hiện thuốc huỳnh quang HDAC1 (Enzolifesciences: BML-AK511) và tái tổ hợp HDAC6 ở người (Calbiochem: 382180). Đối với xét nghiệm HDAC1, các mẫu được xử lý ở nồng độ 100, 1000 và 10000 nM. Đối với xét nghiệm HDAC6, các mẫu được xử lý ở nồng độ 0,1, 1, 10, 100 và 1000 nM. Sau khi xử lý mẫu trên, phản ứng được tiếp tục ở 37°C trong 60 phút, sau đó được xử lý với bộ phát triển, và sau đó được cho phản ứng ở 37°C trong 30 phút, sau đó cường độ huỳnh quang (Ví dụ 390, Em 460) được đo bằng cách sử dụng FlexStatin3 (Molecular device).

2. Kết quả thí nghiệm

Kết quả đo hoạt tính ức chế enzym HDAC thu được theo phương pháp thí nghiệm trên đây được trình bày ở bảng 2 sau đây.

Bảng 2

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (μM)	HDAC1 IC_{50} (μM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (μM)	HDAC1 IC_{50} (μM)
1	0,236	>10	**185**	0,202	>10
2	0,203	>10	**186**	0,554	>10
3	0,115	>10	**187**	0,064	>10
4	0,178	>10	**188**	0,030	>10
5	0,340	>10	**189**	0,037	>10
6	0,203	>10	**190**	0,046	>10
7	0,264	>10	**191**	0,037	>10
8	0,171	>10	**192**	0,079	>10
9	0,332	>10	**193**	0,048	>10
10	0,222	>10	**194**	0,084	>10
11	0,241	>10	**195**	0,050	>10
12	0,160	>10	**196**	0,126	>10
13	0,161	>10	**197**	0,235	>10

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
14	0,209	>10	**198**	0,195	>10
15	0,193	>10	**199**	0,175	>10
16	0,239	>10	**200**	0,040	>10
17	0,214	>10	**201**	0,070	>10
18	0,267	>10	**202**	0,139	>10
19	2,422	>10	**203**	0,105	>10
20	0,285	>10	**204**	0,140	>10
21	0,299	>10	**205**	0,739	>10
22	0,109	>10	**206**	0,058	>10
23	0,241	>10	**207**	0,173	>10
24	0,137	>10	**208**	0,013	>10
25	0,084	>10	**209**	0,017	>10
26	0,209	>10	**210**	0,038	>10
27	0,110	>10	**211**	0,048	>10
28	0,064	>10	**212**	0,010	>10
29	0,210	>10	**213**	0,014	>10
30	0,444	>10	**214**	0,015	>10
31	0,108	>10	**215**	0,020	>10
32	0,228	>10	**216**	0,018	>10
33	0,169	>10	**217**	0,006	>10
34	0,235	>10	**218**	0,044	>10
35	0,203	>10	**219**	0,033	>10
36	0,131	>10	**220**	0,018	>10
37	0,158	>10	**221**	0,008	>10

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
38	0,202	>10	**222**	0,021	>10
39	0,167	>10	**223**	0,016	>10
40	0,155	>10	**224**	0,008	>10
41	0,092	>10	**225**	0,011	>10
42	0,106	>10	**226**	0,010	>10
43	0,121	>10	**227**	0,032	>10
44	0,076	>10	**228**	0,047	>10
45	0,121	>10	**229**	0,312	>10
46	0,103	>10	**230**	0,016	>10
47	0,126	>10	**231**	0,009	>10
48	0,022	>10	**232**	0,643	>10
49	0,035	>10	**233**	0,107	>10
50	0,039	>10	**234**	0,054	>10
51	0,032	>10	**235**	0,103	>10
52	0,034	>10	**236**	0,068	>10
53	0,037	>10	**237**	1,137	>10
54	0,039	>10	**238**	0,203	>10
55	0,039	>10	**239**	0,051	>10
56	0,034	>10	**240**	0,027	>10
57	0,036	>10	**241**	0,094	>10
58	0,028	>10	**242**	0,046	>10
59	0,038	>10	**243**	0,017	>10
60	0,031	>10	**244**	0,074	>10
61	0,032	>10	**245**	0,684	>10

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
62	0,259	>10	**246**	0,023	>10
63	0,057	>10	**247**	0,009	>10
64	0,044	>10	**248**	0,006	>10
65	0,084	>10	**249**	0,018	>10
66	0,072	>10	**250**	0,018	>10
67	0,041	>10	**251**	0,374	>10
68	0,034	>10	**252**	0,207	>10
69	0,028	>10	**253**	0,271	>10
70	0,031	>10	**254**	0,472	>10
71	0,019	>10	**255**	0,048	>10
72	0,026	>10	**256**	0,008	>10
73	0,080	>10	**257**	0,012	>10
74	0,070	>10	**258**	0,013	>10
75	0,046	>10	**259**	0,014	>10
76	0,031	>10	**260**	0,045	>10
77	0,035	>10	**261**	0,057	>10
78	0,079	>10	**262**	0,107	>10
79	0,066	>10	**263**	0,059	>10
80	0,061	>10	**264**	0,061	>10
81	0,015	>10	**265**	0,046	>10
82	0,023	>10	**266**	0,039	>10
83	0,049	>10	**267**	0,042	>10
84	0,036	>10	**268**	0,020	>10
85	0,031	>10	**269**	0,006	>10

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
86	0,028	>10	**270**	0,019	>10
87	0,063	>10	**271**	0,027	>10
88	0,038	>10	**272**	0,029	>10
89	0,038	>10	**273**	0,014	>10
90	0,031	>10	**274**	0,012	>10
91	0,058	>10	**275**	0,016	>10
92	0,062	>10	**276**	0,015	>10
93	0,040	>10	**277**	0,021	>10
94	0,045	>10	**278**	0,017	>10
95	0,051	>10	**279**	0,015	>10
96	0,036	>10	**280**	0,018	>10
97	0,032	>10	**281**	0,018	>10
98	0,028	>10	**282**	0,016	>10
99	0,037	>10	**283**	0,023	>10
100	0,039	>10	**284**	0,059	>10
101	0,044	>10	**285**	0,033	>10
102	0,059	>10	**286**	0,009	>10
103	0,342	>10	**287**	0,014	>10
104	0,283	>10	**288**	0,010	>10
105	0,640	>10	**289**	0,004	>10
106	0,391	>10	**290**	0,007	>10
107	0,174	>10	**291**	0,009	>10
108	0,148	>10	**292**	0,003	>10
109	0,623	>10	**293**	0,008	>10

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
110	0,234	>10	**294**	0,011	>10
111	0,322	>10	**295**	0,010	>10
112	0,864	>10	**296**	0,005	>10
113	0,065	>10	**297**	0,010	>10
114	0,088	>10	**298**	0,009	>10
115	0,077	>10	**299**	0,013	>10
116	0,084	>10	**300**	0,013	>10
117	0,024	>10	**301**	0,029	>10
118	0,042	>10	**302**	0,038	>10
119	0,080	>10	**303**	0,029	>10
120	1,313	>10	**304**	0,037	>10
121	3,153	>10	**305**	0,050	>10
122	>5,00	>10	**306**	0,034	>10
123	0,792	>10	**307**	0,399	>10
124	0,950	>10	**308**	0,456	>10
125	0,602	>10	**309**	0,053	>10
126	0,029	>10	**310**	0,006	>10
127	0,459	>10	**311**	0,012	>10
128	0,798	>10	**312**	0,006	>10
129	>3,00	>10	**313**	0,165	>10
130	0,288	>10	**314**	0,112	>10
131	0,606	>10	**315**	0,118	>10
132	0,281	>10	**316**	0,091	>10
133	0,020	>10	**317**	0,015	>10

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
134	0,020	>10	**318**	0,056	>10
135	0,019	>10	**319**	0,039	>10
136	0,012	>10	**320**	0,041	>10
137	0,019	>10	**321**	0,053	>10
138	0,019	>10	**322**	0,029	>10
139	0,031	>10	**323**	0,035	>10
140	0,054	>10	**324**	0,042	>10
141	0,012	>10	**325**	0,070	>10
142	0,018	>10	**326**	0,160	>10
143	0,071	>10	**327**	0,058	>10
144	0,077	>10	**328**	0,085	>10
145	0,315	>10	**329**	0,127	>10
146	0,130	>10	**330**	0,022	>10
147	0,015	>10	**331**	0,061	>10
148	0,061	>10	**332**	0,043	>10
149	0,040	>10	**333**	0,038	>10
150	0,043	>10	**334**	0,064	>10
151	0,055	>10	**335**	0,075	>10
152	0,034	>10	**336**	0,044	>10
153	0,016	>10	**337**	0,672	>10
154	0,042	>10	**338**	0,047	>10
155	0,020	>10	**339**	0,052	>10
156	0,102	>10	**340**	0,065	>10
157	0,159	>10	**341**	0,208	>10

Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
158	0,138	>10	**342**	0,016	>10
159	0,071	>10	**343**	0,019	>10
160	0,092	>10	**344**	0,671	>10
161	0,040	>10	**345**	0,022	>10
162	0,039	>10	**346**	0,047	>10
163	0,091	>10	**347**	0,062	>10
164	0,061	>10	**348**	0,025	>10
165	0,010	>10	**349**	0,055	>10
166	0,034	>10	**350**	0,033	>10
167	0,138	>10	**351**	0,151	>10
168	0,040	>10	**352**	0,170	>10
169	0,021	>10	**353**	0,019	>10
170	0,211	>10	**354**	0,016	>10
171	0,040	>10	**355**	0,023	>10
172	0,034	>10	**356**	0,084	>10
173	0,031	>10	**357**	0,042	>10
174	0,050	>10	**358**	0,130	>10
175	0,050	>10	**359**	0,033	>10
176	0,042	>10	**360**	0,027	>10
177	0,071	>10	**361**	0,023	>10
178	0,020	>10	**362**	0,031	>10
179	0,145	>10	**363**	0,075	>10
180	0,038	>10	**364**	0,026	>10
181	0,068	>10	**365**	0,033	>10

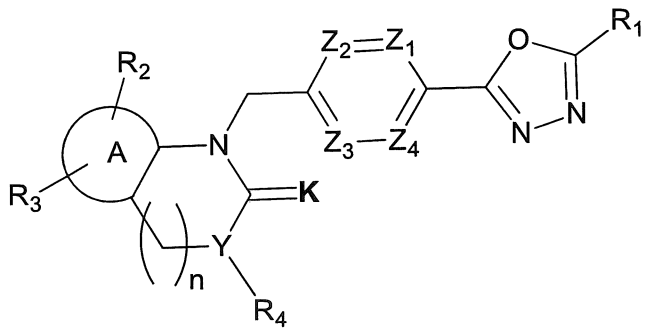
Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)	Hợp chất	HDAC6 IC_{50} (µM)	HDAC1 IC_{50} (µM)
182	0,118	>10	**366**	0,052	>10
183	0,073	>10	**367**	0,312	>10
184	0,137	>10	**368**	0,018	>10

Kết quả ở bảng 2 cho thấy rằng, hợp chất dẫn xuất 1,3,4-oxadizol theo sáng chế thể hiện khả năng chọn lọc enzym HDAC1/6 tốt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng:

[Công thức hóa học I]

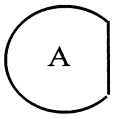


trong đó,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;



là C_6-C_{12} arylen hoặc C_2-C_{10} dị arylen (heteroarylen);

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} dị aryl (heteroaryl), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} dị xycloalkyl (heteroxycloalkyl), C_2-C_{10} dị xycloalkenyl (heteroxycloalkenyl), $N(R_b)(R_c)$, NH-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R_b)(R_c)$, NH-O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc $NHC(=O)$-R_5,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-

(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-N(R_b)(R_c), C(=O)-R_6, -N(R_b)(R_c), (C_1-C_4 alkyl)-N(R_b)(R_c), O-(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)O-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-R_7 hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là H, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc C(=O)-R_9,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl);

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, O-(C_1-C_4 alkyl), C_3-C_7 xycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-N(R_b)(R_c),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, X hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)NH(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-(C_2-C_{10} heteroaryl), C(=O)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_3-C_{10} xycloalkyl);

X là nguyên tử halogen; và

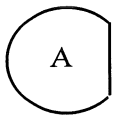
n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

2. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó, trong công thức hóa học I trên đây,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;



là C_6-C_{12} arylen hoặc C_2-C_{10} heteroarylen, trong đó C_2-C_{10} heteroarylen có thể bao gồm ít nhất một N;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, $N(R_b)(R_c)$ hoặc C_2-C_{10} heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -$N(R_b)(R_c)$, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6, R_8, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

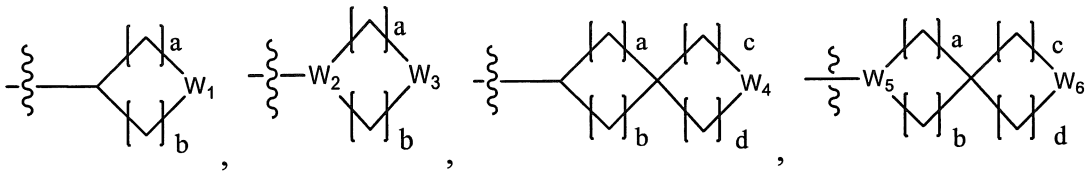
R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

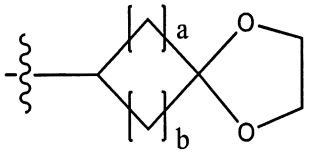
X là nguyên tử halogen; và

n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

3. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó, trong công thức hóa học I trên đây,

C_2-C_{10} heteroxycloalkyl là





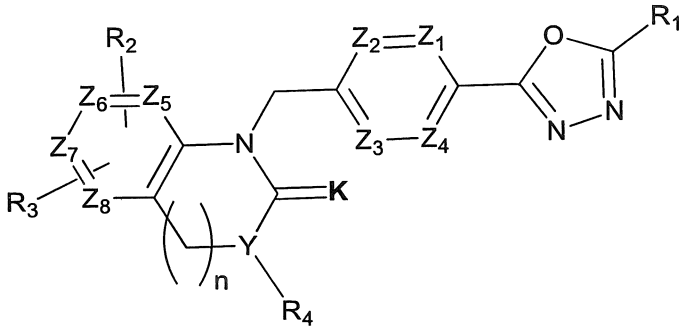
hoặc ,

trong đó W_1 đến W_6 độc lập với nhau là N, NH, O, S hoặc SO_2, và

a đến d độc lập với nhau là số nguyên được chọn từ 1, 2 hoặc 3.

4. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I trên đây bao gồm các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học II sau đây:

[Công thức hóa học II]



trong đó,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

Z_5 đến Z_8 độc lập với nhau là CR_2, CR_3, CH hoặc N, trong đó Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N, bao gồm CR_2, CR_3 và hai N, hoặc bao gồm CR_2, CR_3 và hai CH;

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, $N(R_b)(R_c)$, NH-(C_1-C_4 alkyl)-$N(R_b)(R_c)$, NH-O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc $NHC(=O)$-R_5,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-$N(R_b)(R_c)$, C(=O)-R_6, -$N(R_b)(R_c)$, (C_1-C_4 alkyl)-$N(R_b)(R_c)$, O-(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)O-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_1-C_4 alkyl)-C(=O)-R_7 hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là H, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc C(=O)-R_9,

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl);

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, O-(C_1-C_4 alkyl), C_3-C_7 xycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-N(R_b)(R_c),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, X hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)NH(C_1-C_4 alkyl), (C_1-C_4 alkyl)N(C_1-C_4 alkyl)$_2$, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-(C_2-C_{10} heteroaryl), C(=O)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc C(=O)-(C_3-C_{10} xycloalkyl);

X là nguyên tử halogen; và

n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

5. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối dược dụng theo điểm 4, trong đó,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

Z_5 đến Z_8 độc lập với nhau là CR_2, CR_3, CH hoặc N, trong đó Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N hoặc bao gồm CR_2, CR_3 và hai CH (tuy nhiên, Z_6 là N khi Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N);

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, $N(R_b)(R_c)$ hoặc C_2-C_{10} heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là CH, N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -$N(R_b)(R_c)$, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, $S(O_2)$-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6, R_8, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

X là nguyên tử halogen; và

n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

6. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối dược dụng theo điểm 4, trong đó, trong công thức hóa học II trên đây,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H, X, C_1-C_4 alkyl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl) và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

Z_5 đến Z_8 độc lập với nhau là CR_2, CR_3, CH hoặc N, trong đó Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N hoặc bao gồm CR_2, CR_3 và hai CH (tuy nhiên, Z_6 là N khi Z_5 đến Z_8 bao gồm CR_2, CR_3, CH và N);

K là O hoặc S;

R_1 là CX_3 hoặc CX_2H;

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, N(R_b)(R_c) hoặc C_2-C_{10} heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4

alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6, R_8, R_{10} và R_{11} độc lập với nhau là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl),

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

X là nguyên tử halogen; và

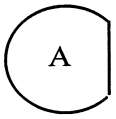
n là số nguyên bất kỳ được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

7. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó, trong công thức hóa học I trên đây,

Z_1 đến Z_4 độc lập với nhau là N hoặc CR_a, trong đó R_a là H hoặc X, và R_a có thể khác nhau khi CR_a là 2 hoặc nhiều hơn;

K là O;

R_1 là CF_3 hoặc CF_2H;



là phenylen hoặc pyridinylen,

R_2 và R_3 độc lập với nhau là H, X, C_1-C_4 haloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl, N(R_b)(R_c) hoặc C_2-C_{10} heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl, C_2-C_{10} heteroxycloalkenyl hoặc C_2-C_{10} heteroxycloalkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi X, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl), (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 haloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_3-C_{10} xycloalkyl),

(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl), (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_1-C_4 alkyl)-(C_3-C_{10} haloxycloalkyl), S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_6, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_8;

Y là N, O hoặc S {trong đó R_4 là không khi Y là O hoặc S};

R_4 là C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl),

trong đó ít nhất một H của C_1-C_4 alkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, O-(C_1-C_4 alkyl), -N(R_b)(R_c), C_3-C_{10} xycloalkyl, C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-C(=O)-R_{10}, S(O_2)-(C_1-C_4 alkyl), C(=O)-R_{11}, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_6-C_{12} aryl, (C_2-C_{10} heteroxycloalkyl)-(C_2-C_{10} heteroxycloalkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-(C_2-C_{10} heteroaryl);

R_6 là C_1-C_4 alkyl, O-(C_1-C_4 alkyl) hoặc (C_1-C_4 alkyl)-OH;

R_8 là O-(C_1-C_4 alkyl);

R_{10} là C_1-C_4 alkyl;

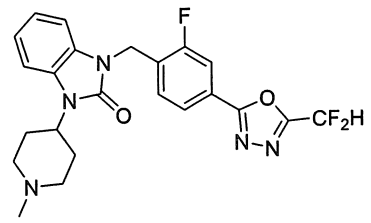
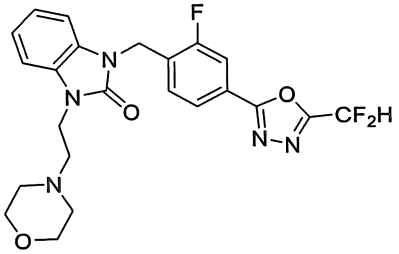
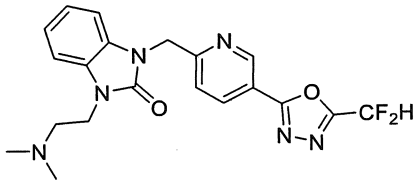
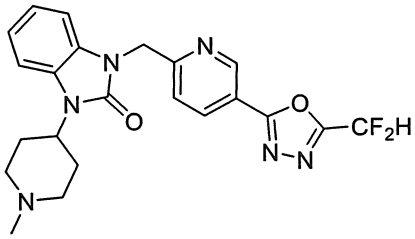
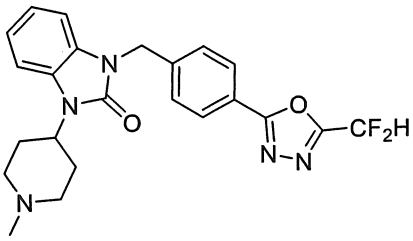
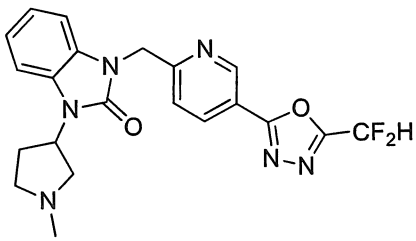
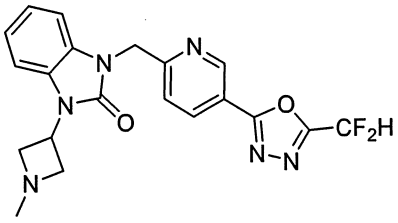
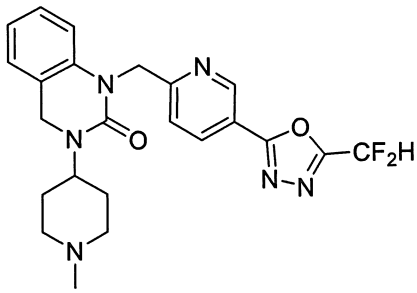
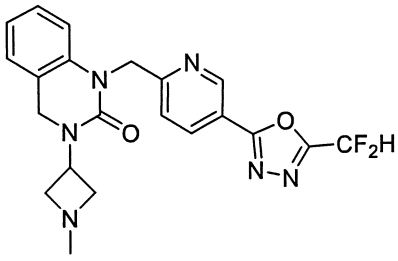
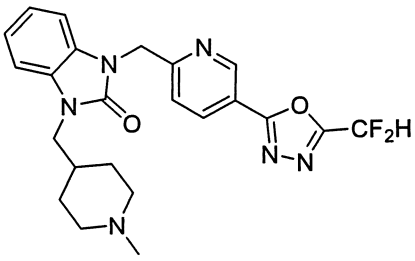
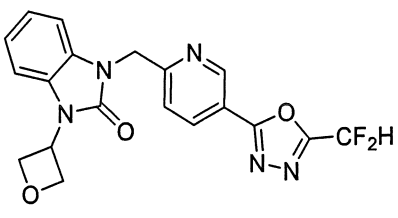
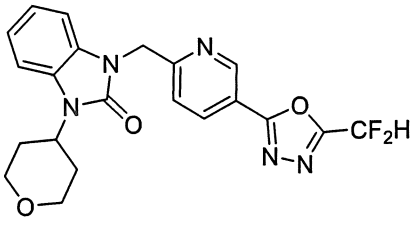
R_{11} là C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkyl)-OH, (C_1-C_4 alkyl)-O-(C_1-C_4 alkyl), C_2-C_{10} heteroxycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, C_2-C_{10} heteroaryl hoặc O-(C_1-C_4 alkyl), trong đó ít nhất một H của C_6-C_{12} aryl hoặc C_2-C_{10} heteroaryl có thể được thế độc lập với nhau bởi C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 haloalkyl;

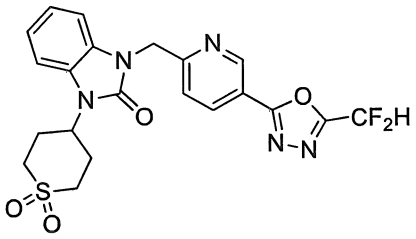
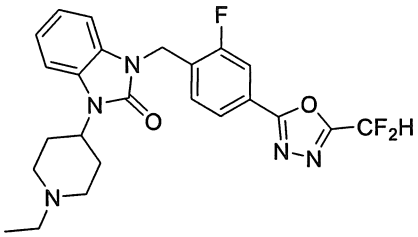
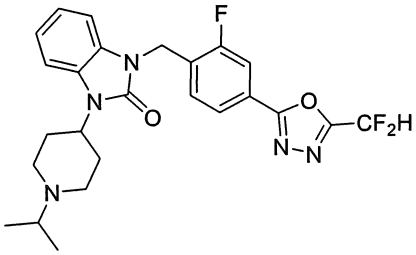
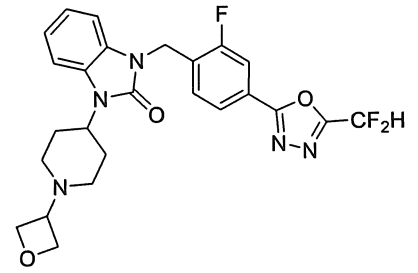
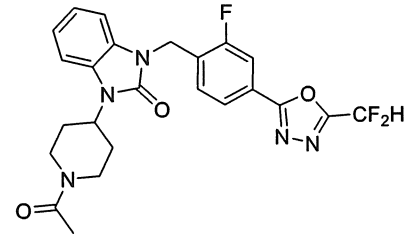
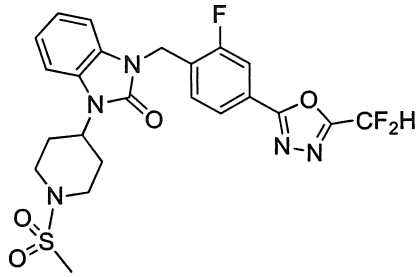
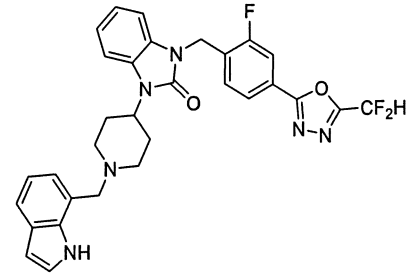
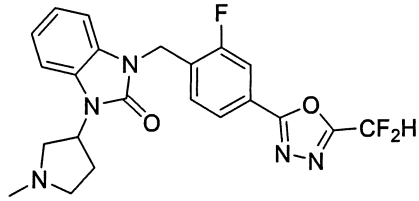
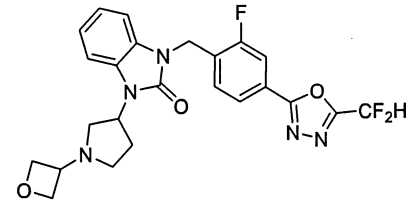
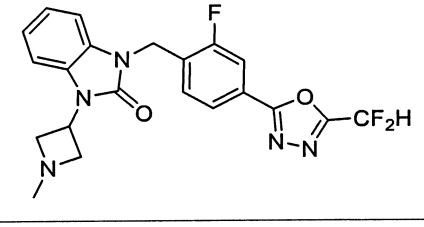
R_b và R_c độc lập với nhau là H, C_1-C_4 alkyl hoặc C(=O)-(C_1-C_4 alkyl);

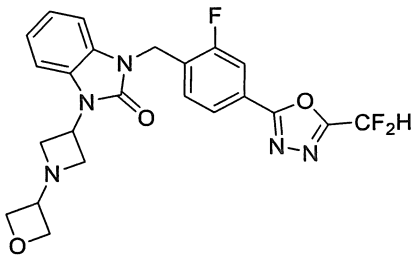
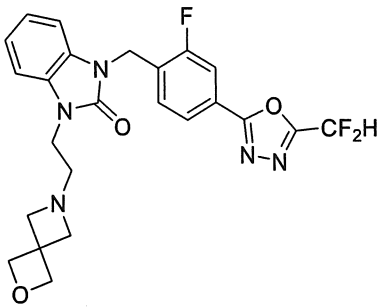
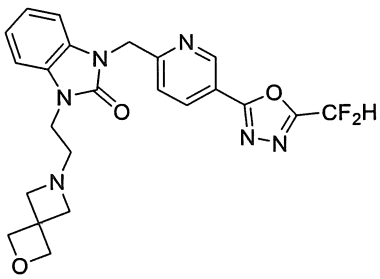
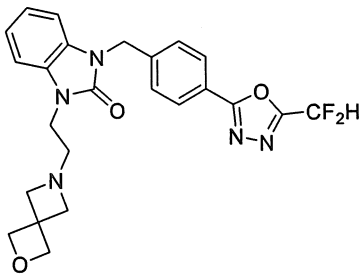
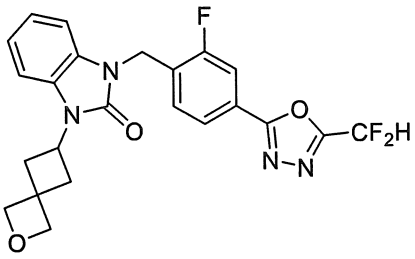
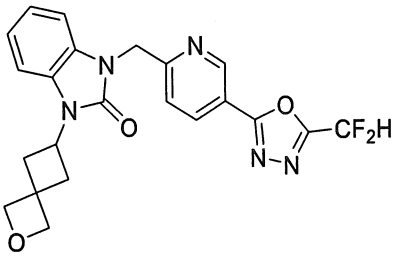
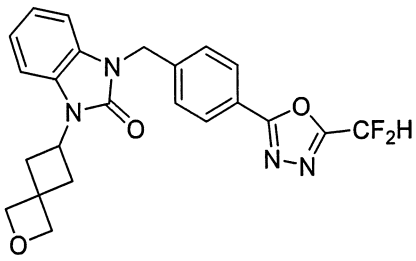
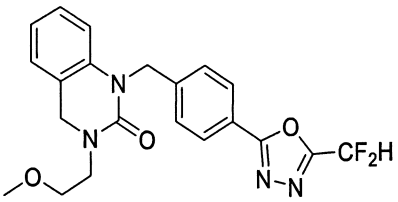
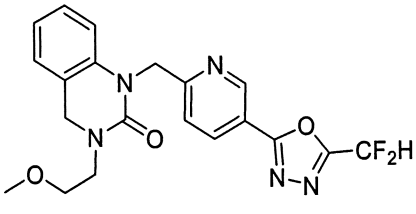
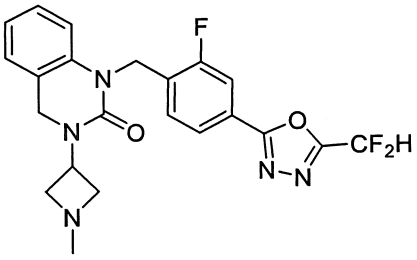
X là F, Cl hoặc Br; và

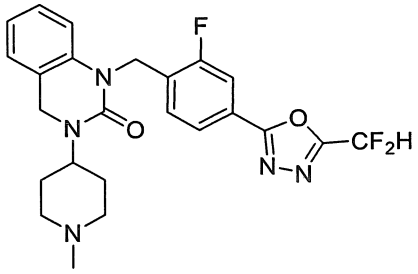
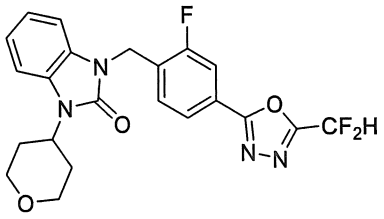
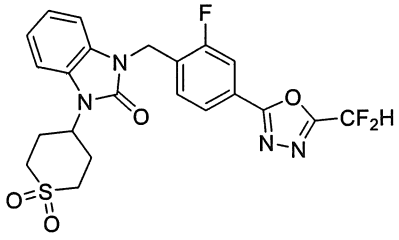
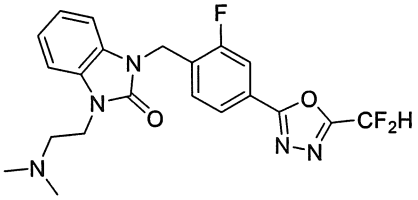
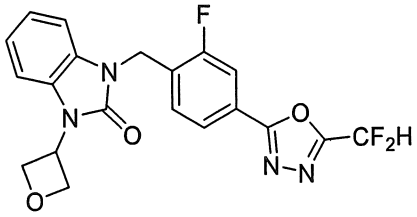
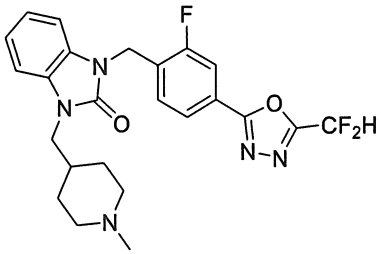
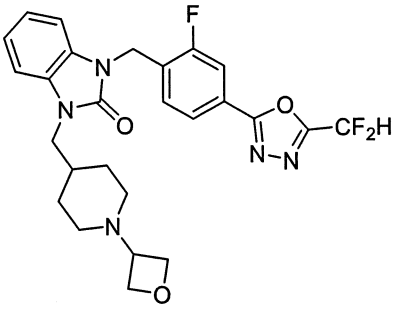
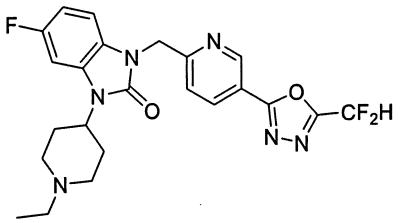
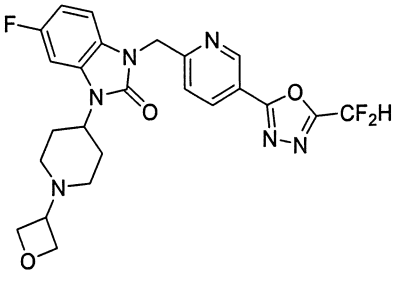
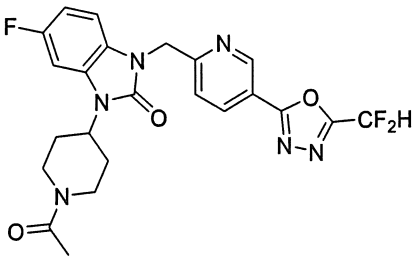
n là 0 hoặc 1.

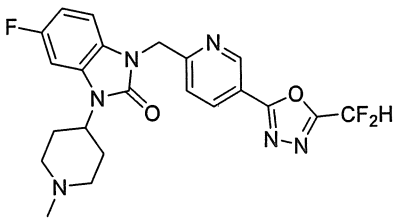
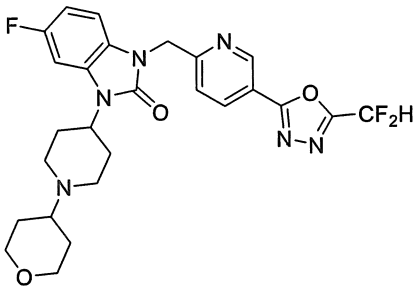
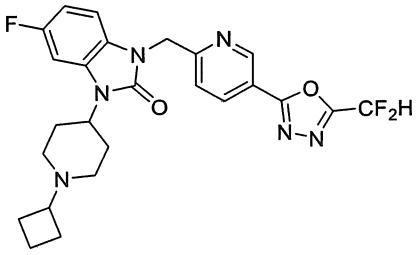
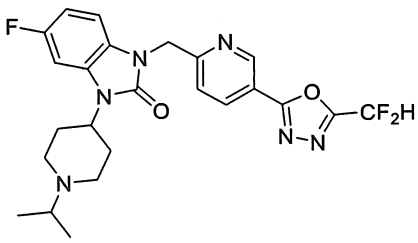
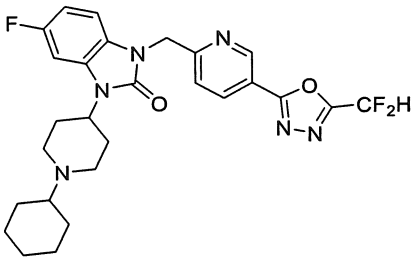
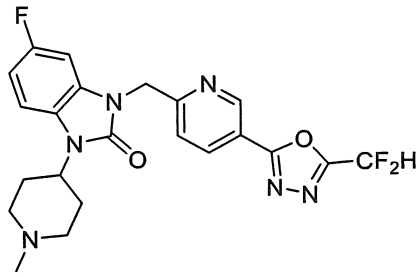
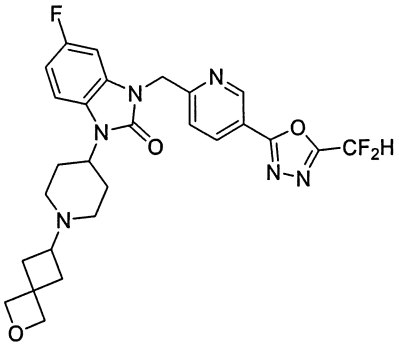
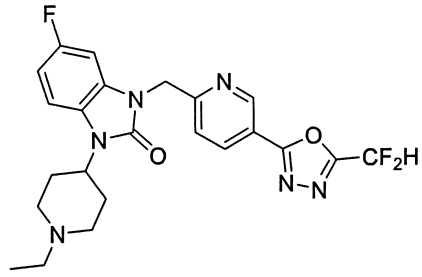
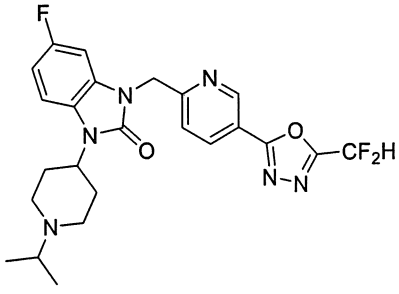
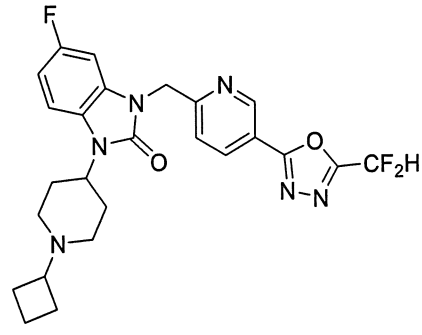
8. Hợp chất, đồng phân, hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được biểu diễn bởi các hợp chất 1 đến 368 sau đây:

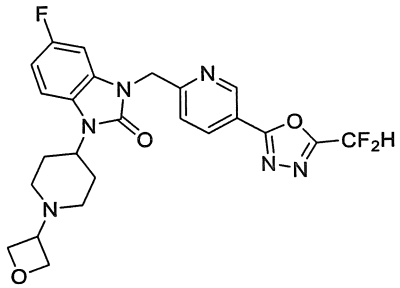
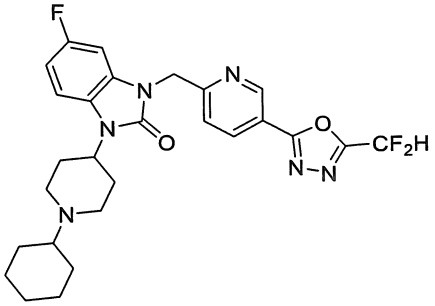
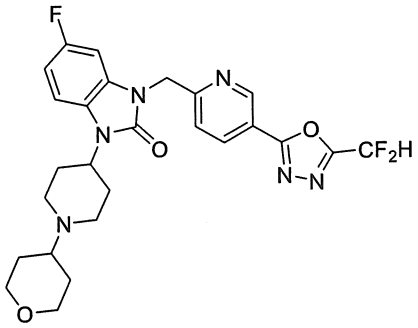
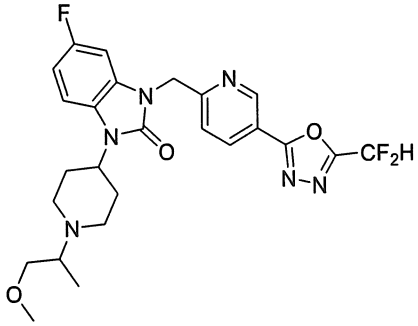
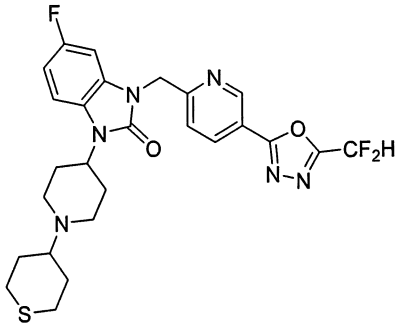
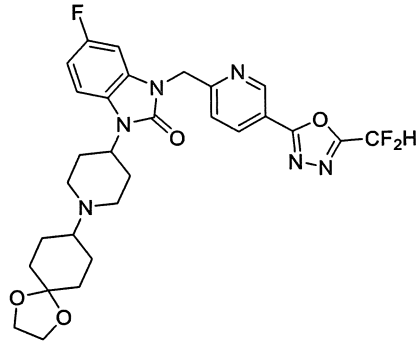
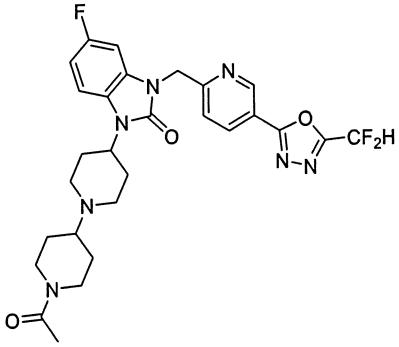
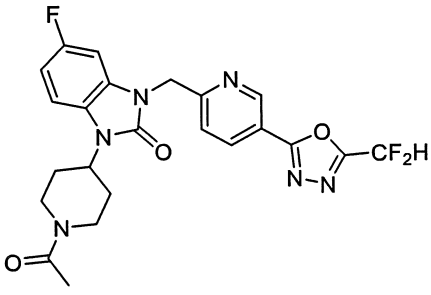
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

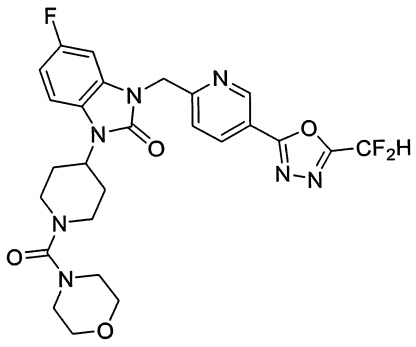
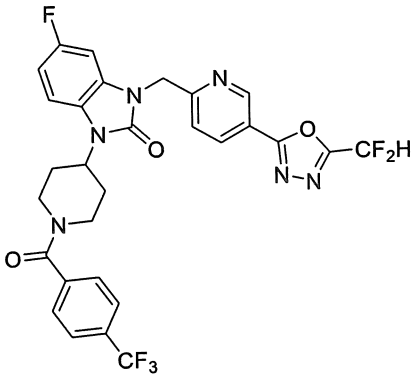
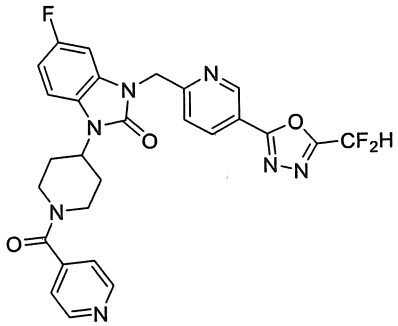
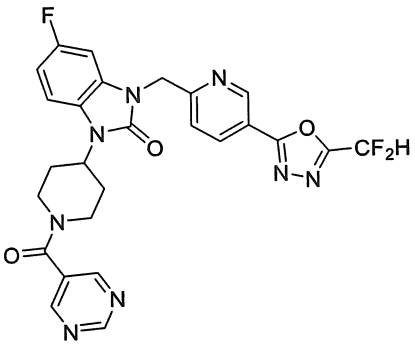
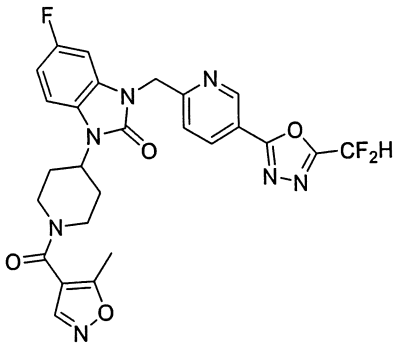
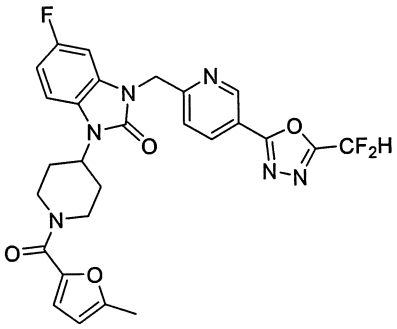
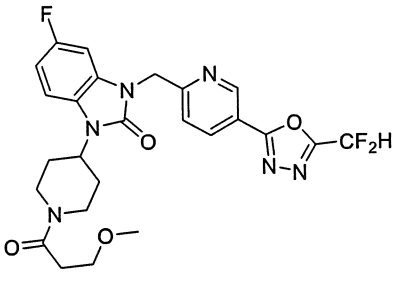
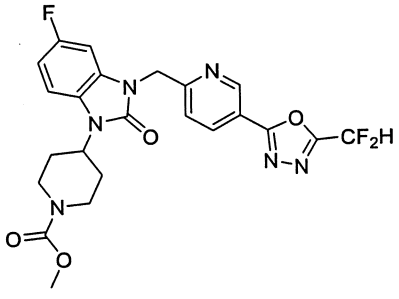
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

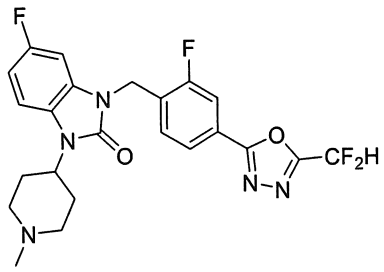
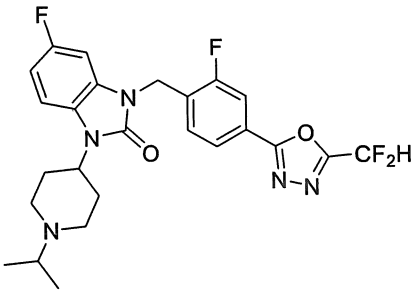
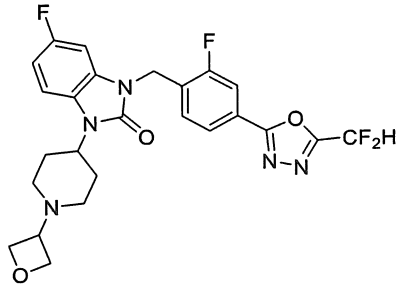
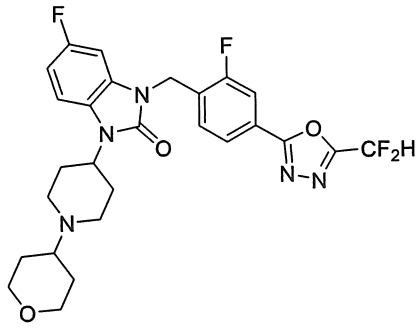
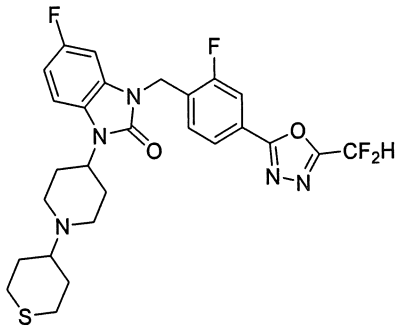
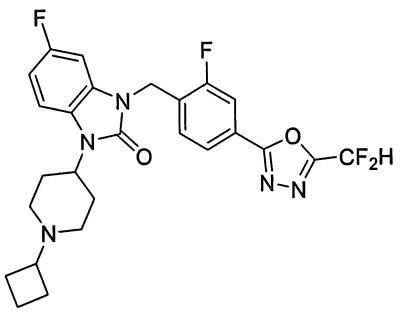
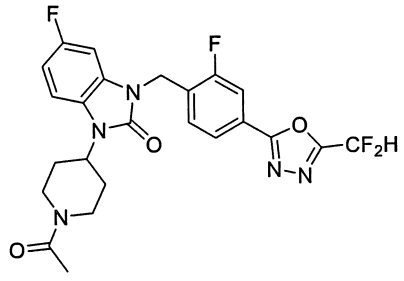
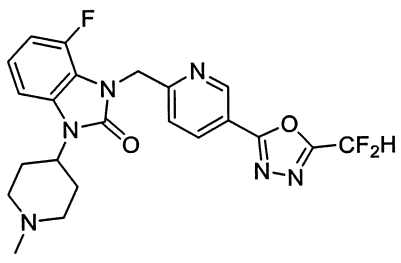
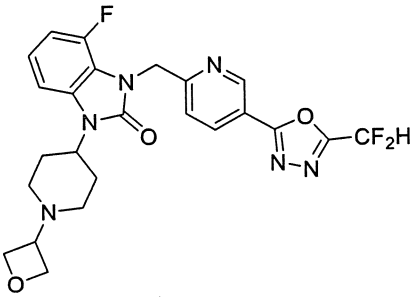
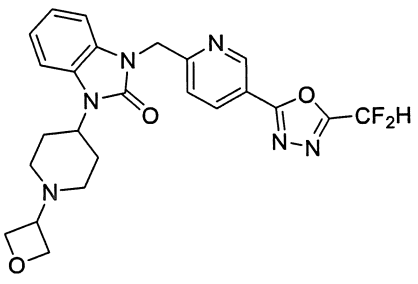
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

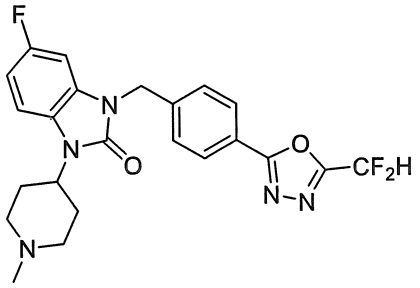
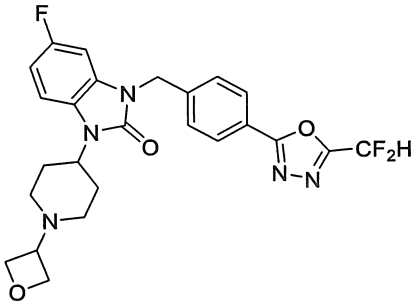
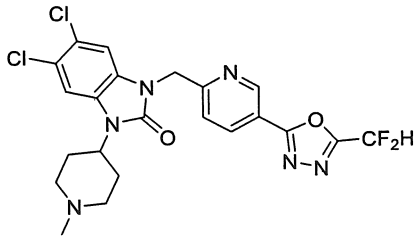
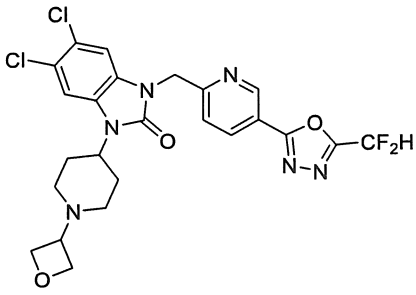
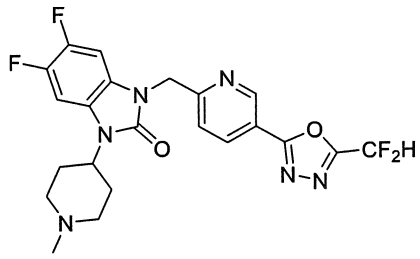
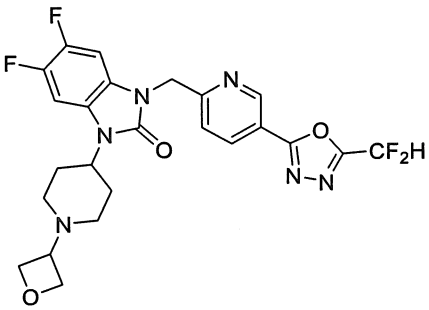
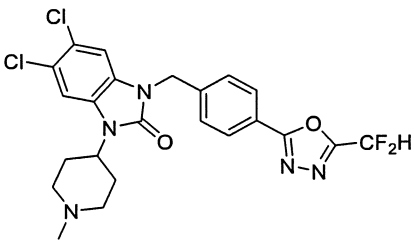
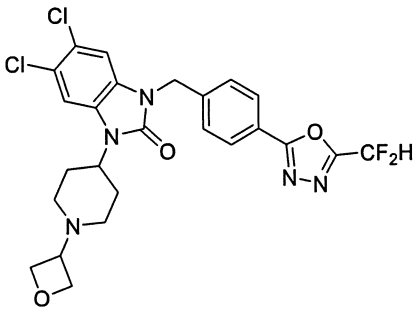
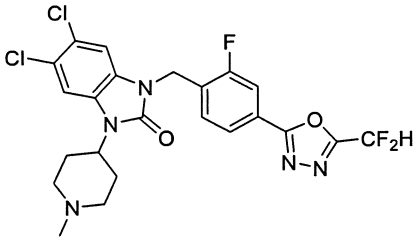
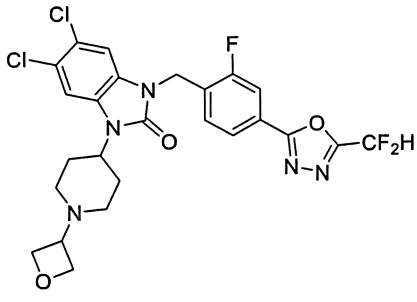
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

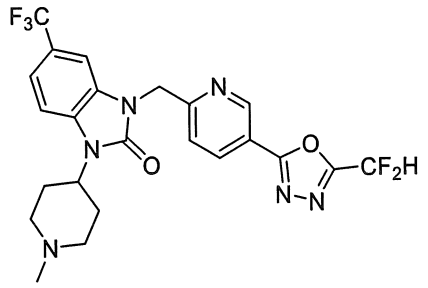
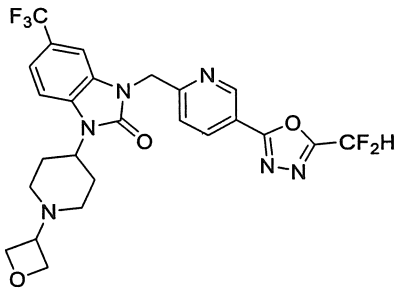
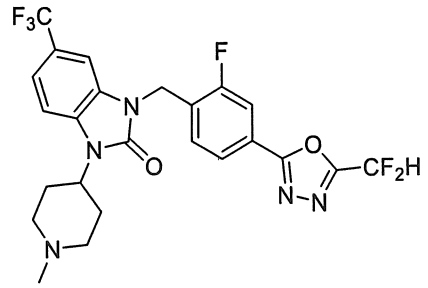
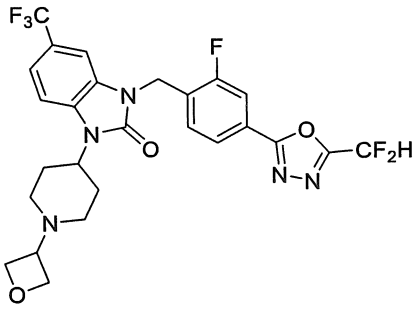
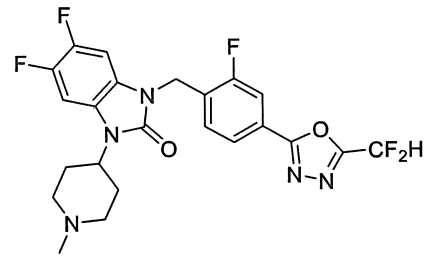
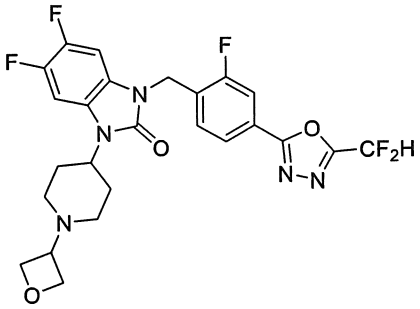
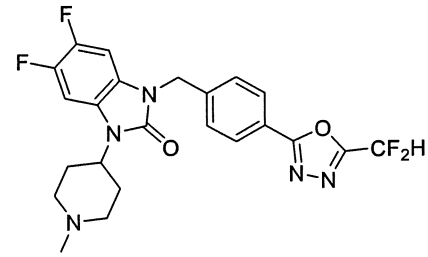
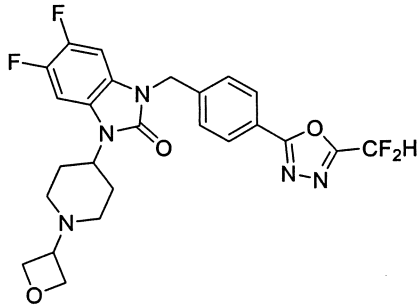
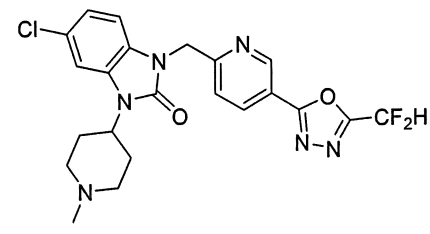
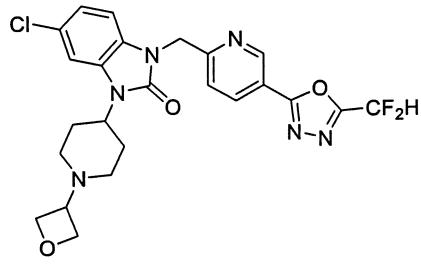
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

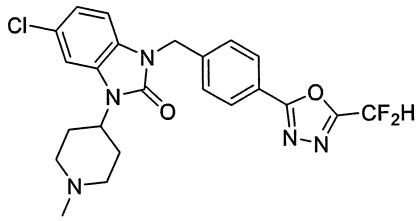
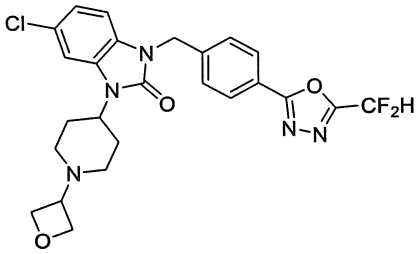
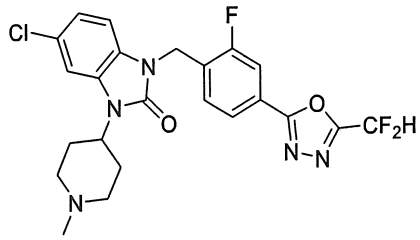
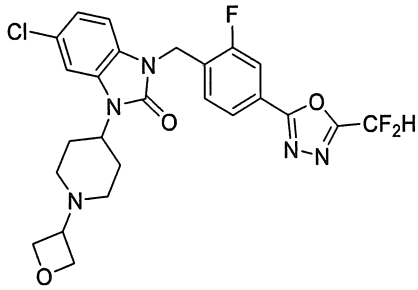
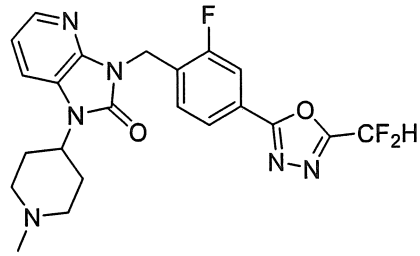
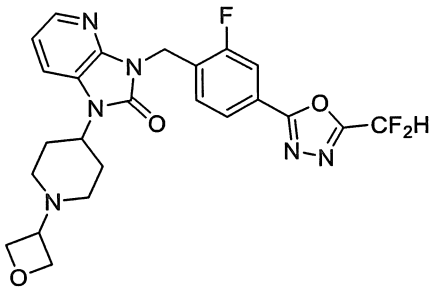
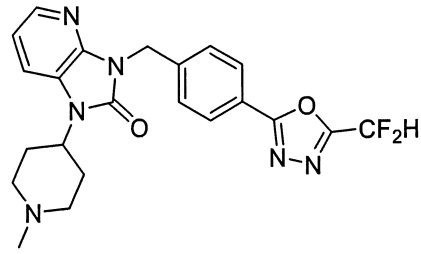
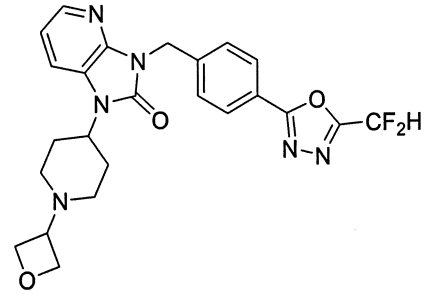
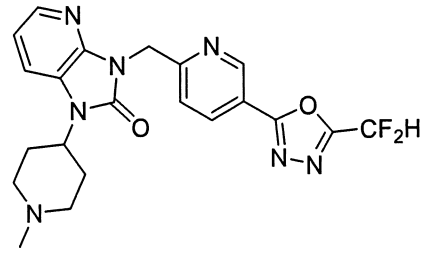
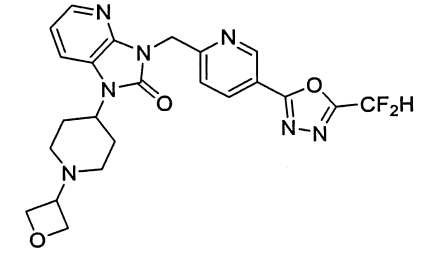
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

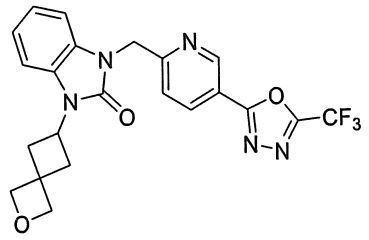
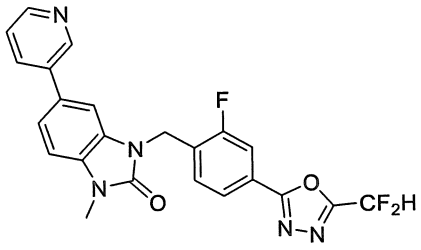
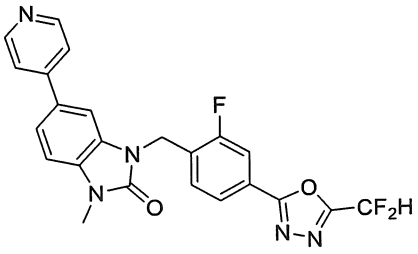
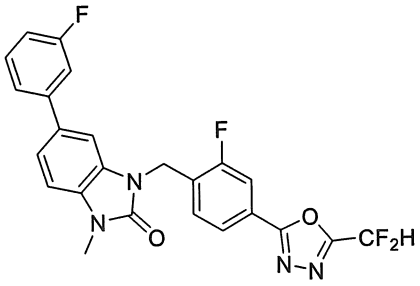
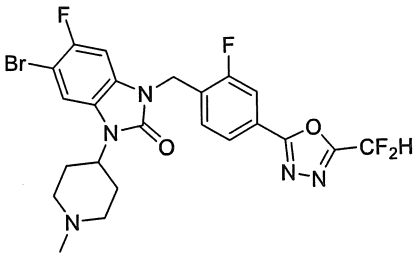
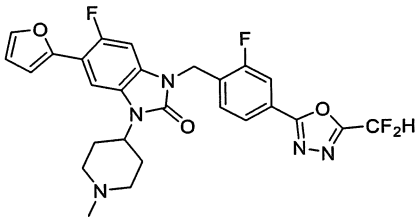
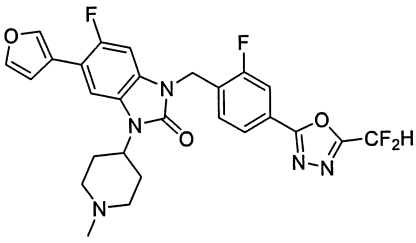
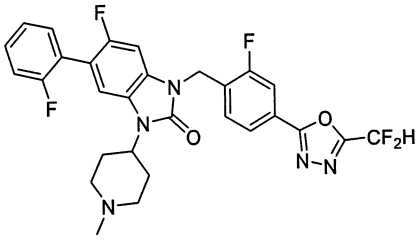
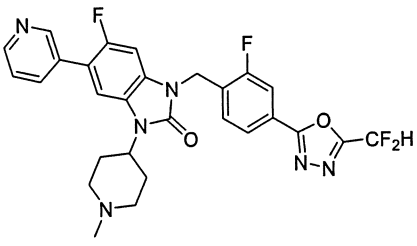
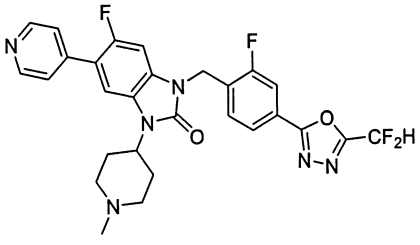
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

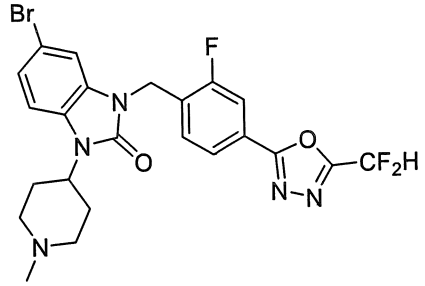
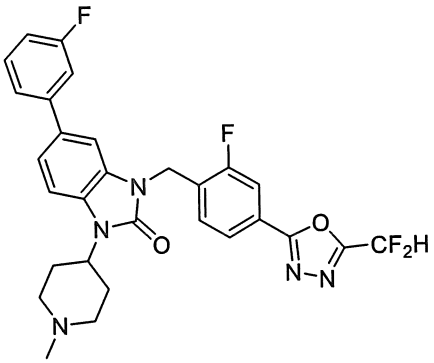
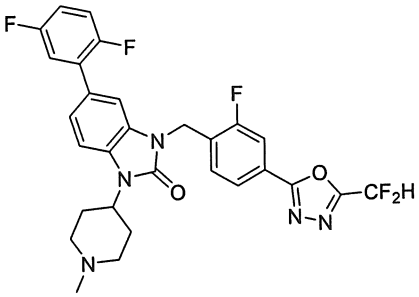
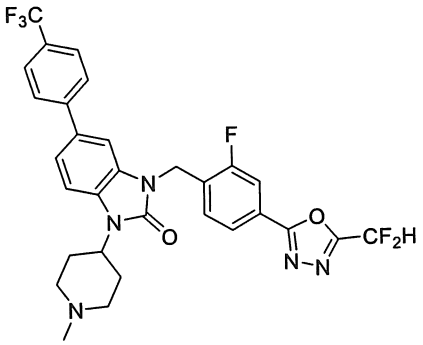
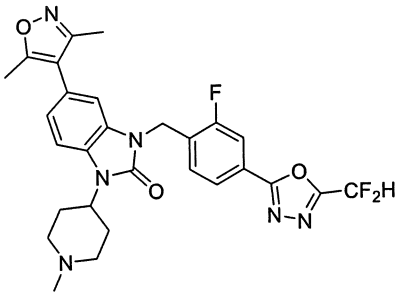
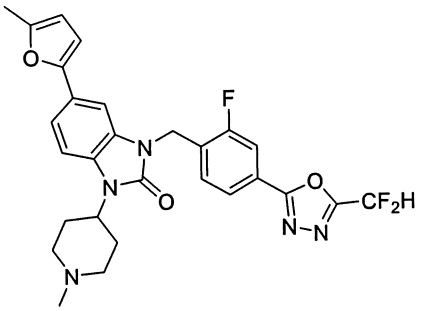
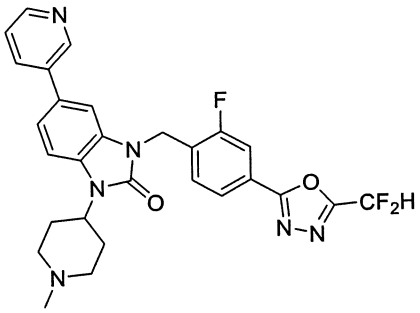
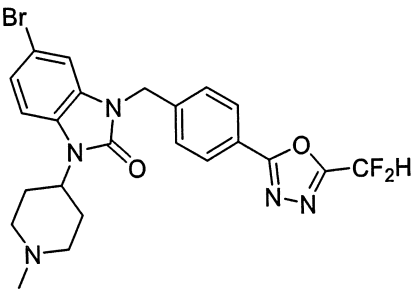
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

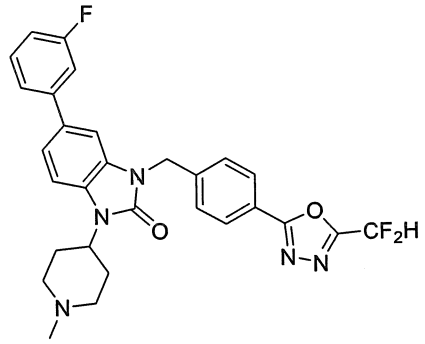
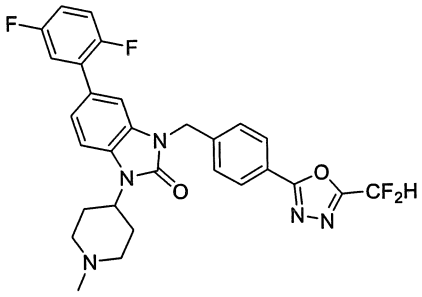
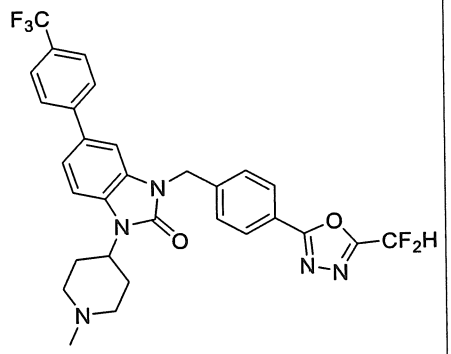
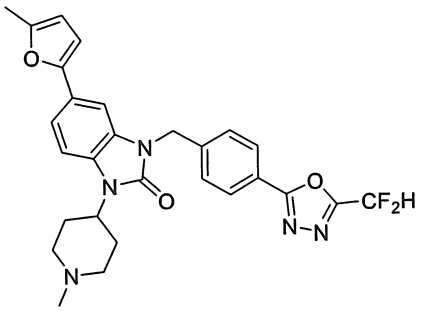
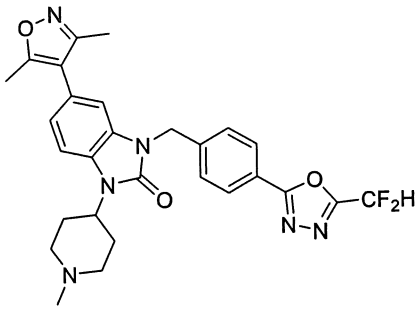
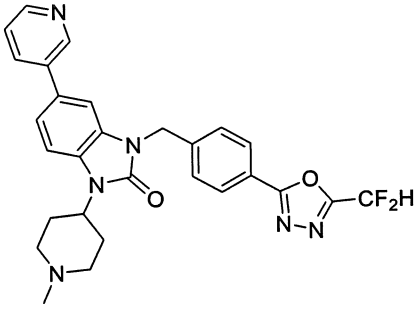
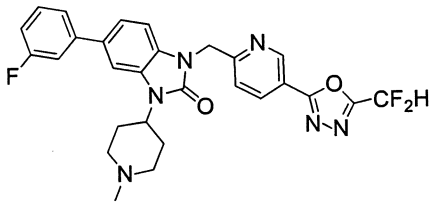
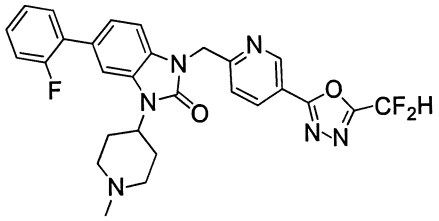
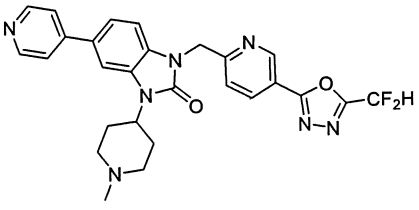
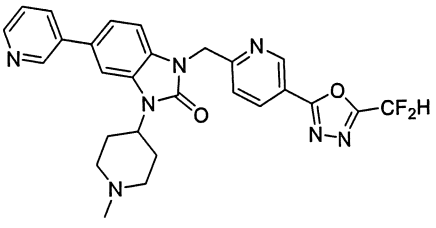
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

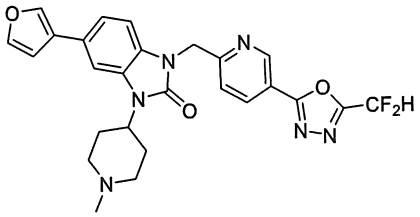
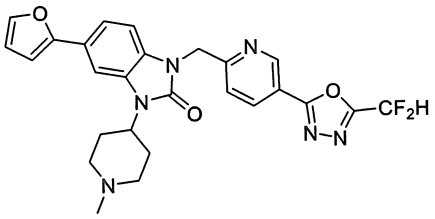
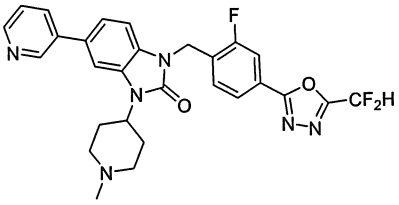
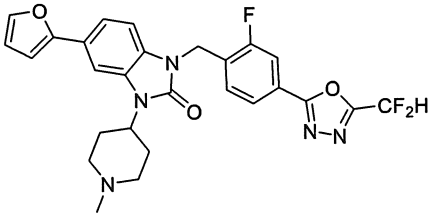
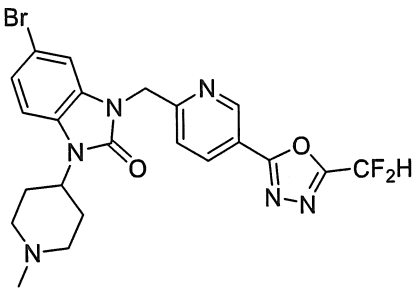
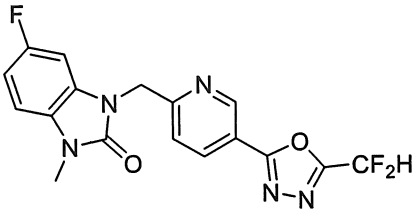
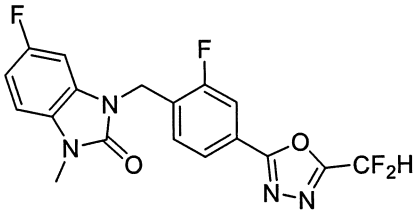
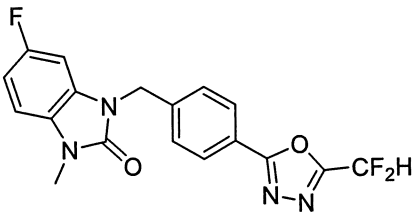
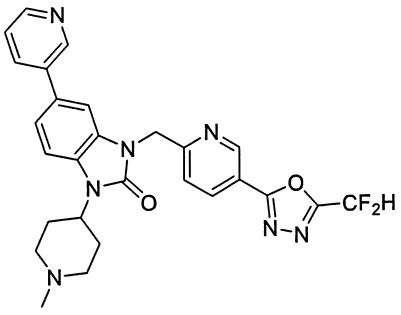
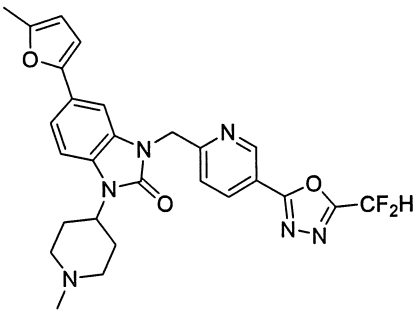
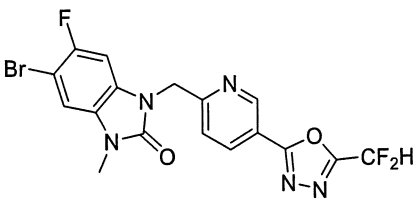
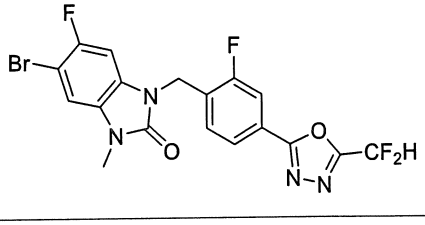
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

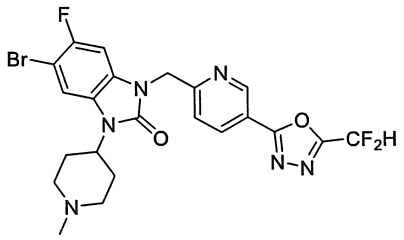
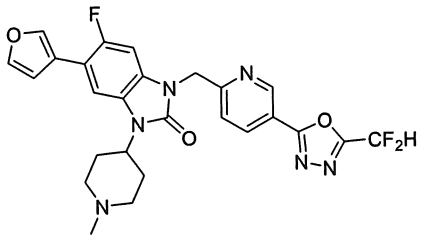
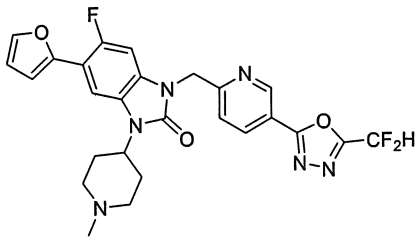
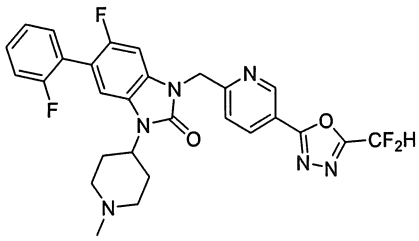
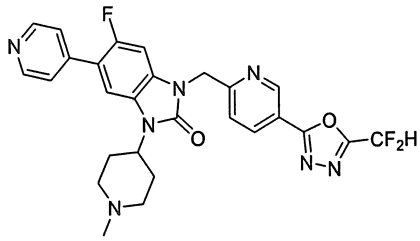
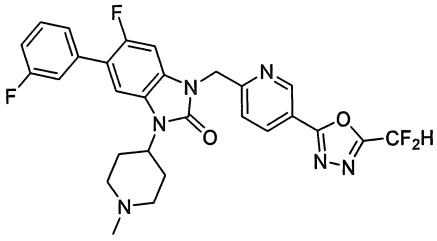
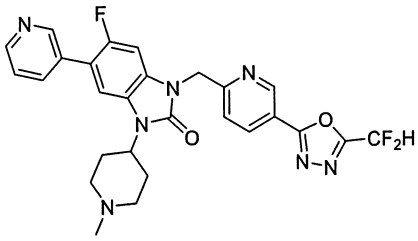
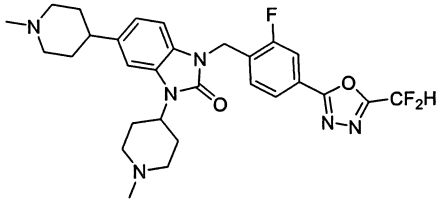
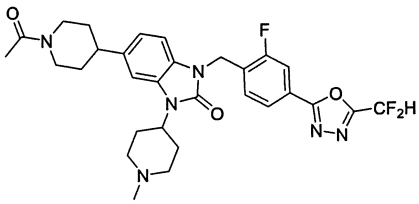
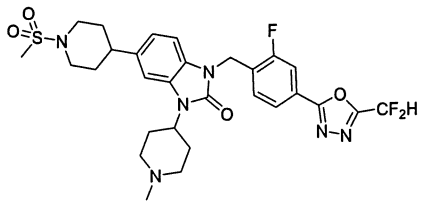
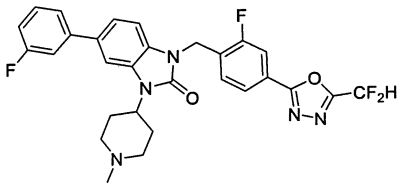
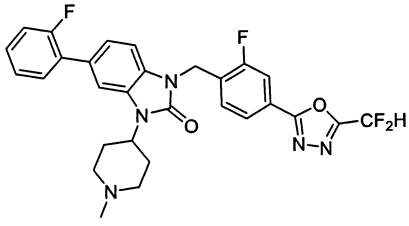
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

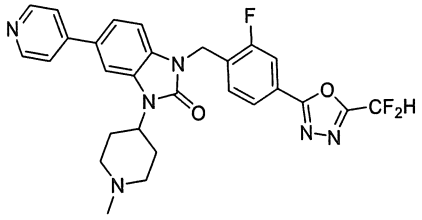
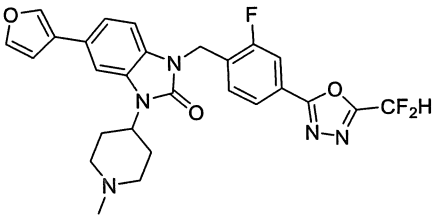
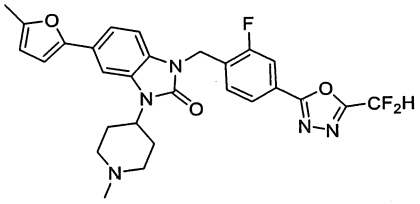
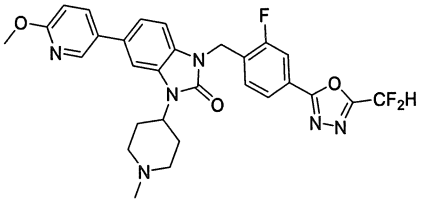
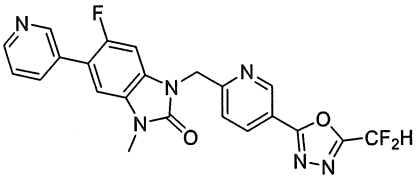
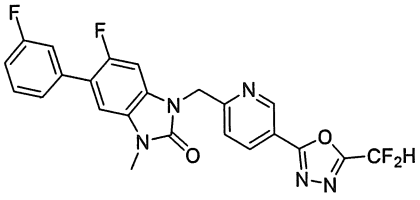
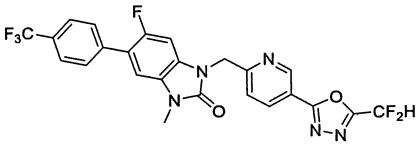
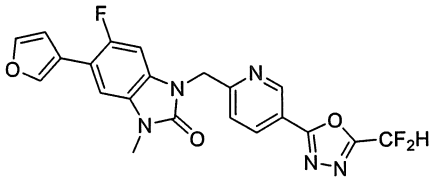
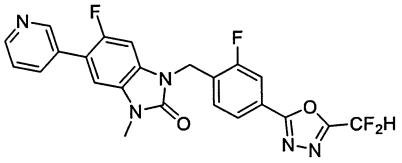
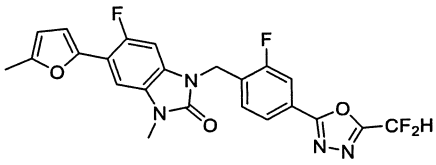
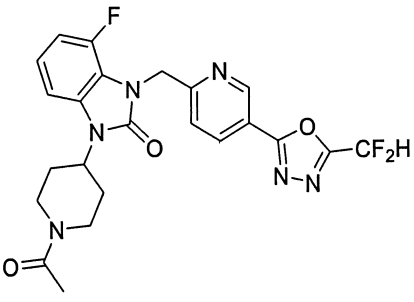
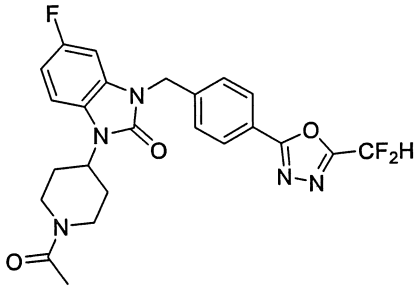
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

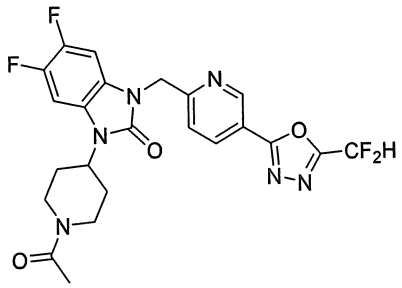
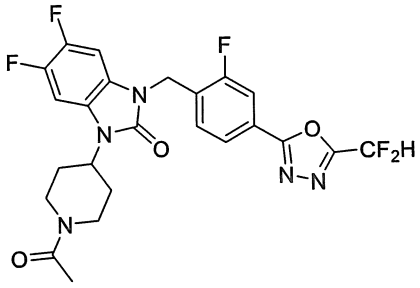
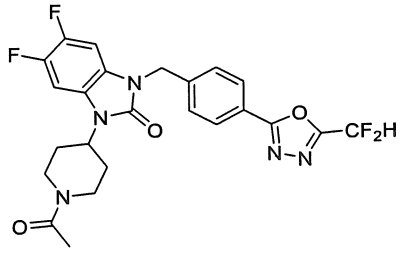
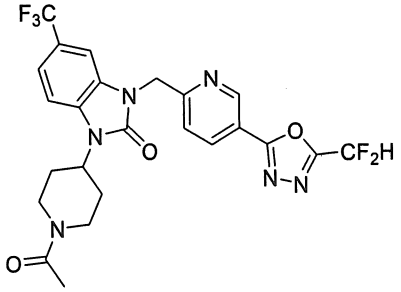
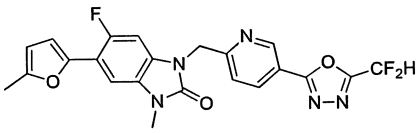
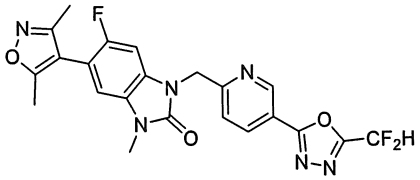
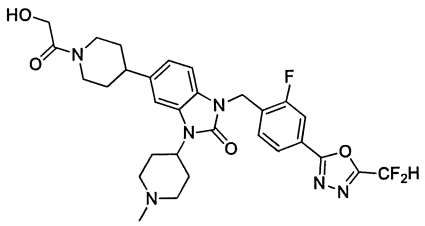
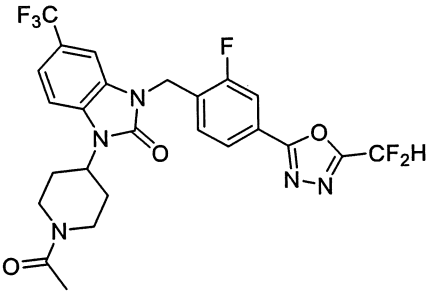
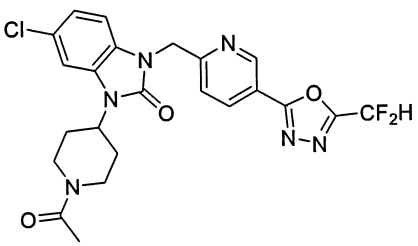
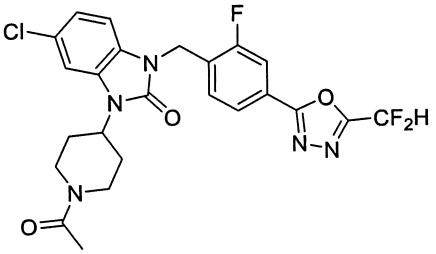
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

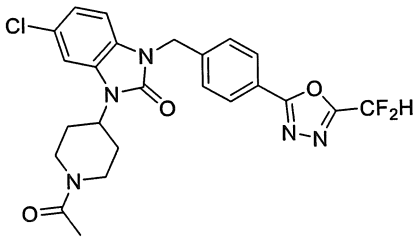
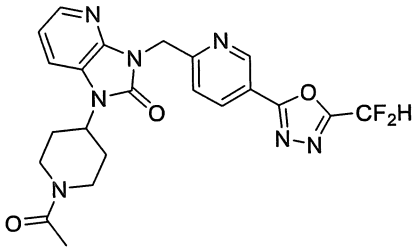
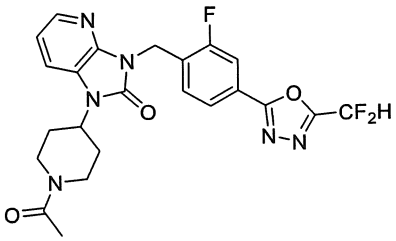
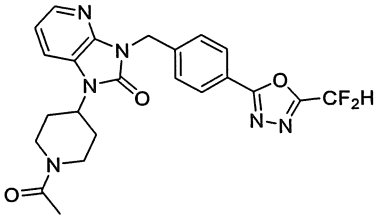
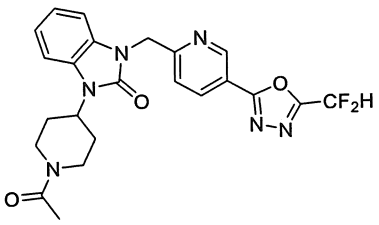
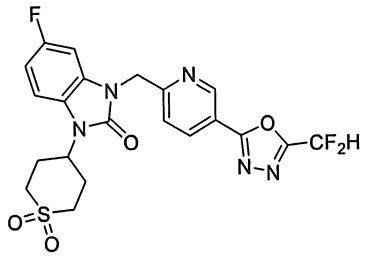
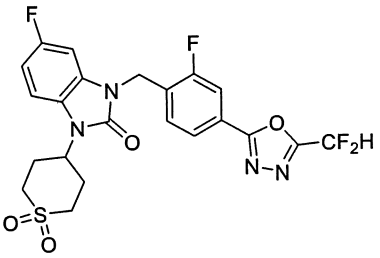
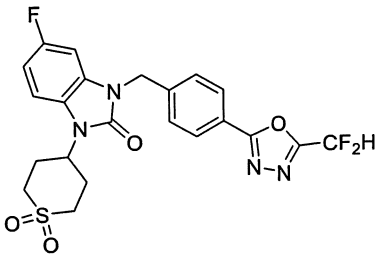
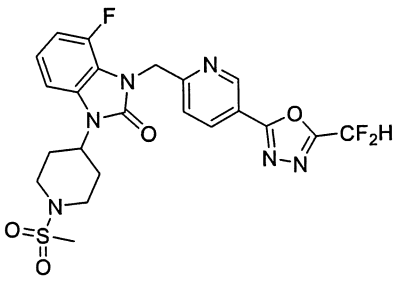
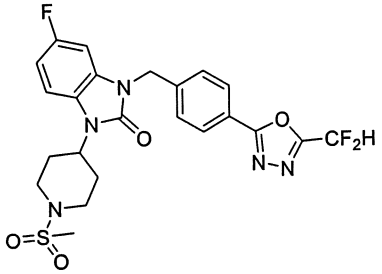
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

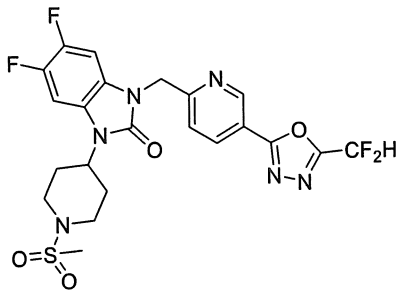
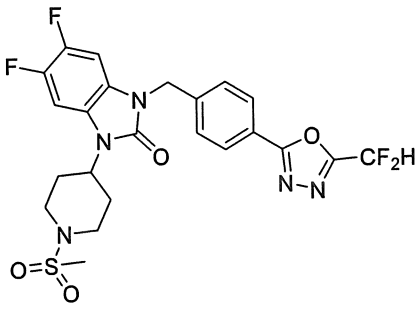
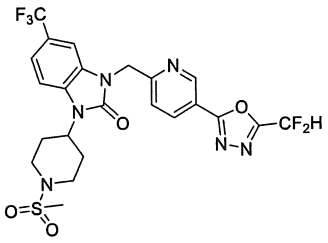
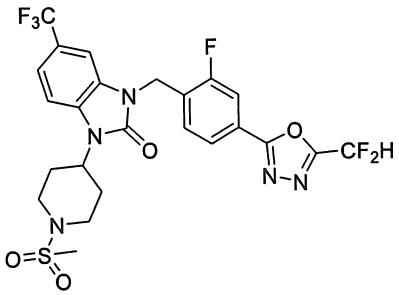
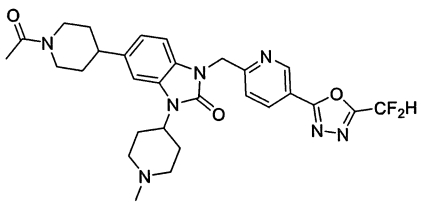
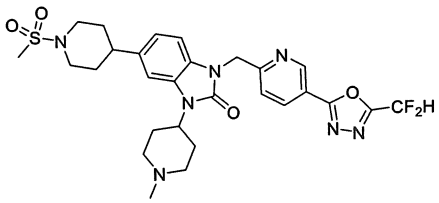
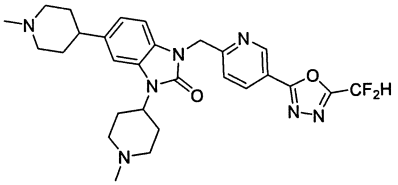
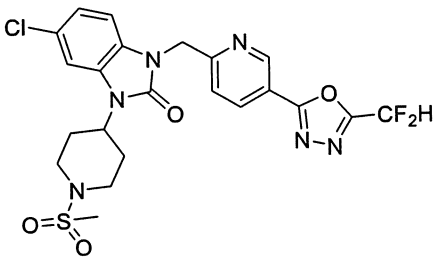
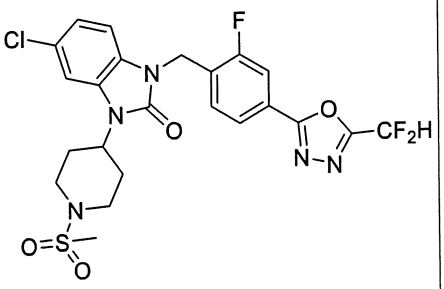
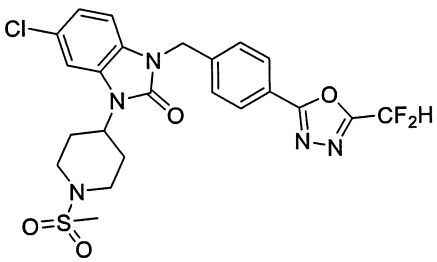
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

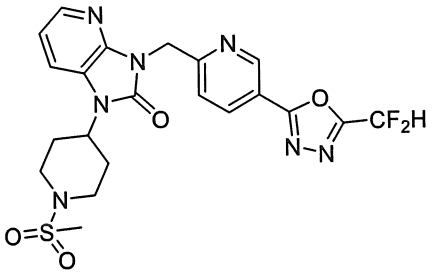
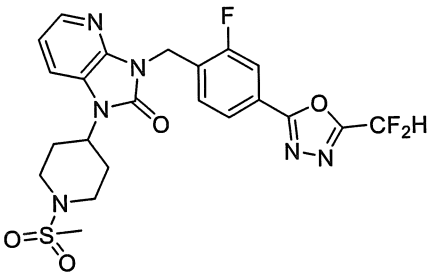
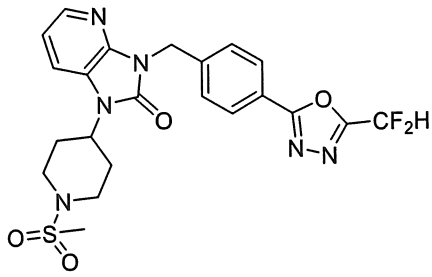
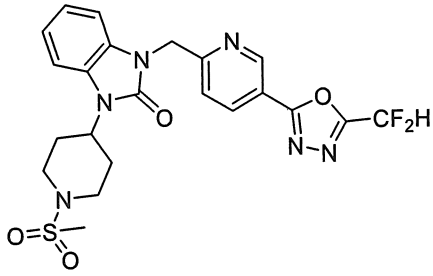
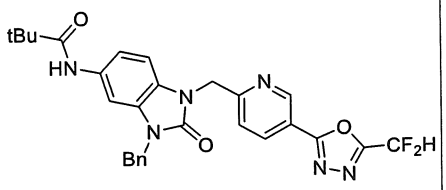
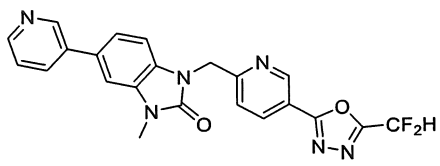
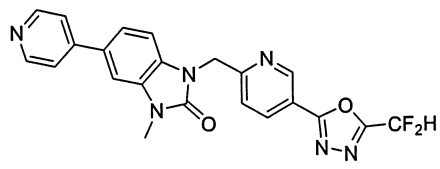
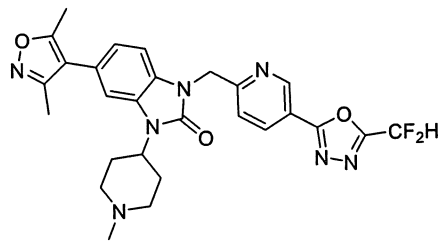
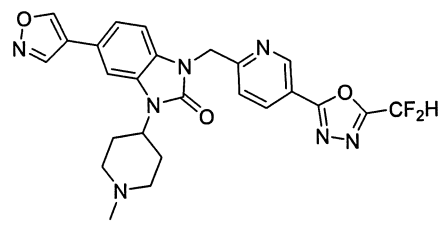
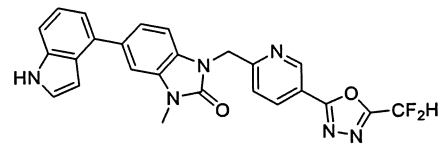
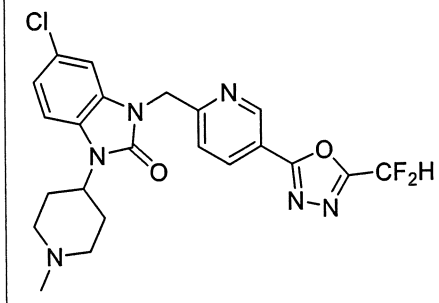
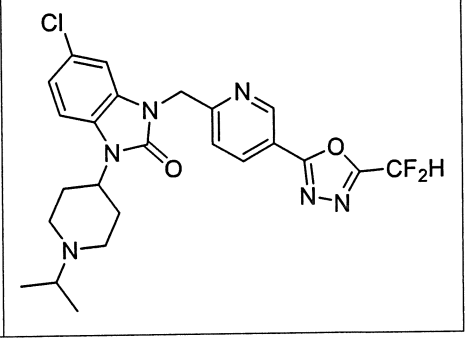
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

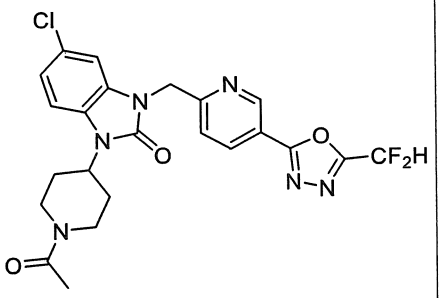
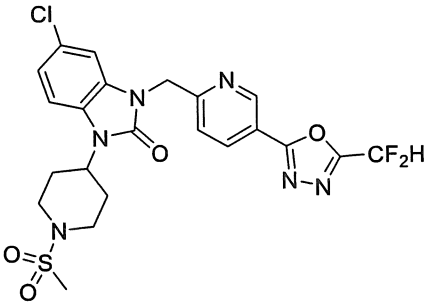
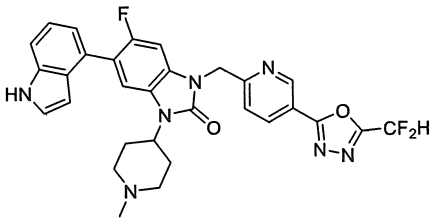
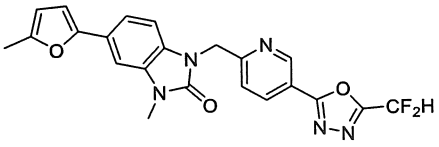
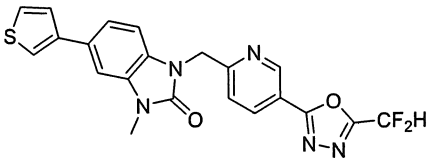
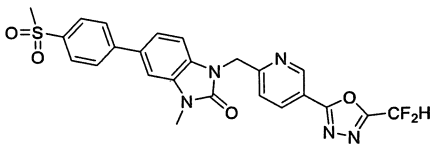
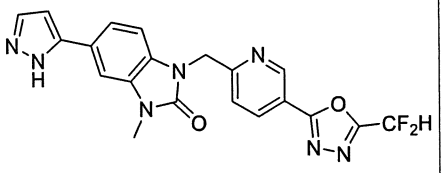
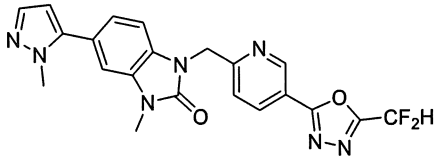
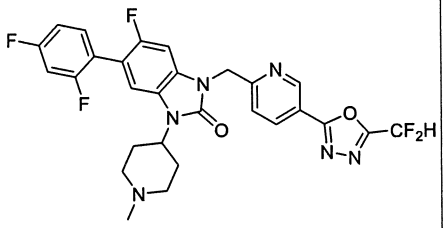
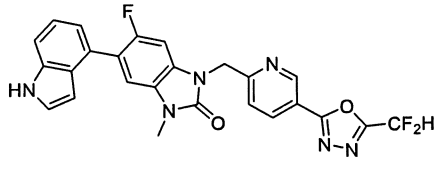
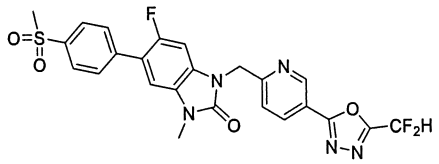
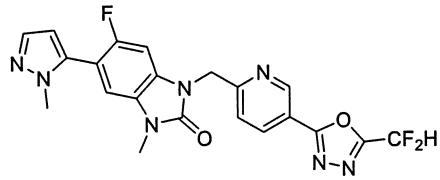
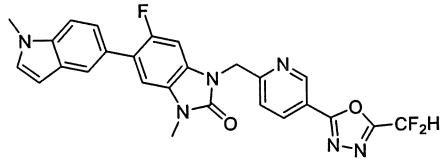
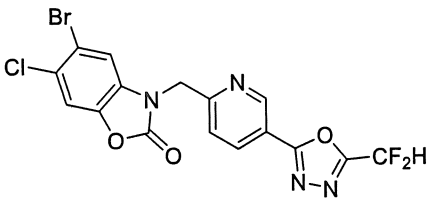
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

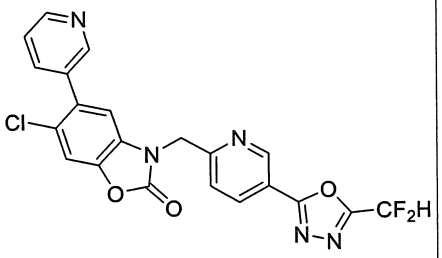
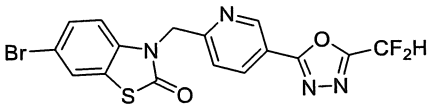
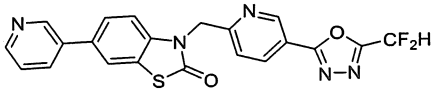
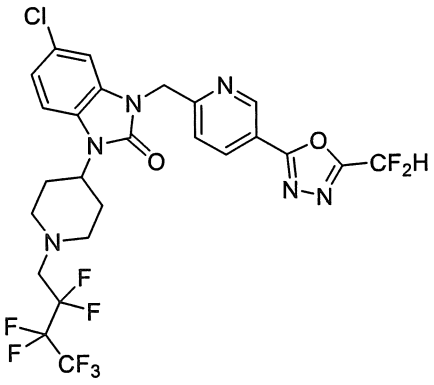
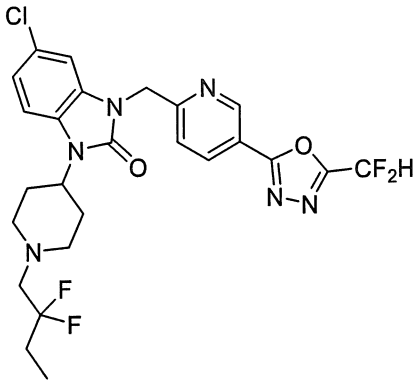
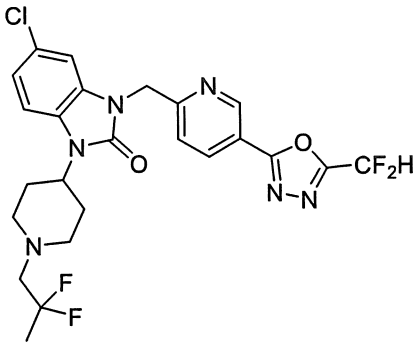
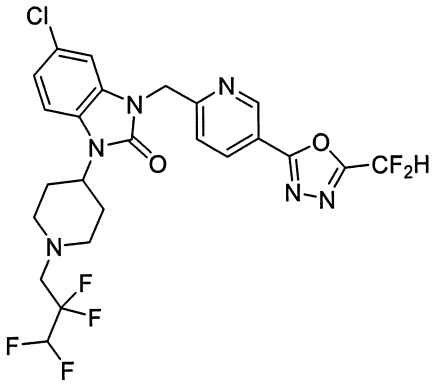
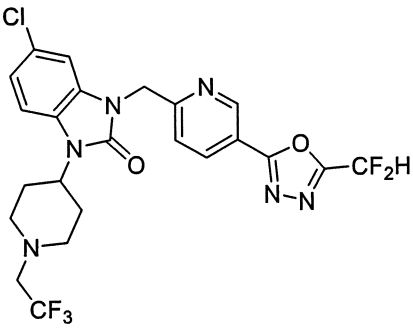
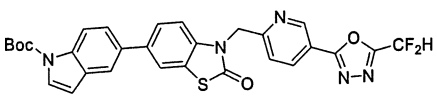
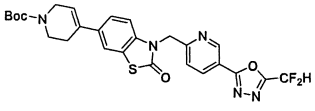
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

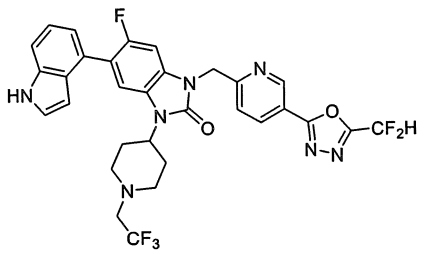
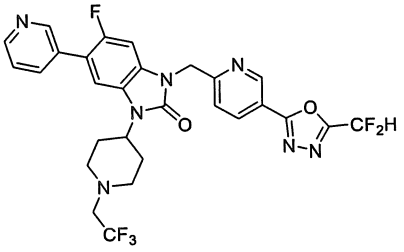
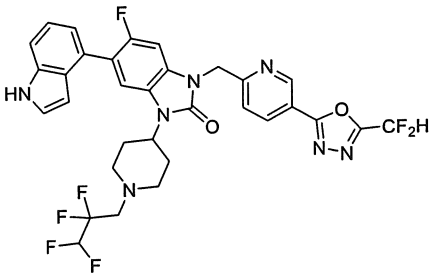
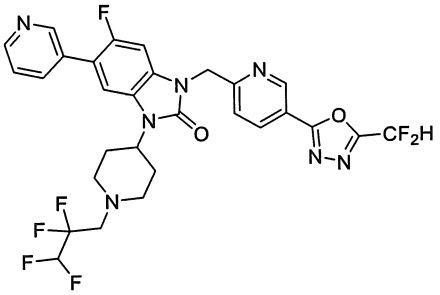
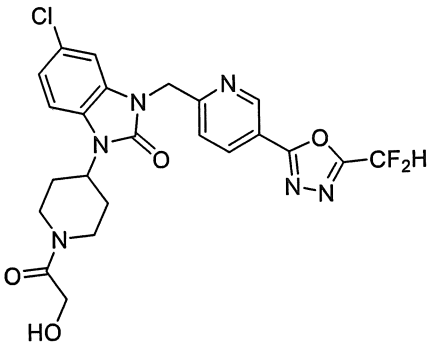
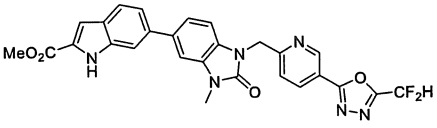
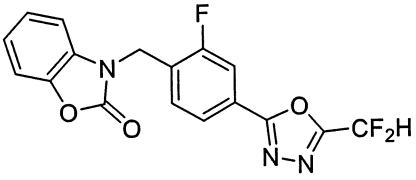
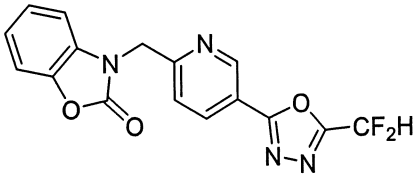
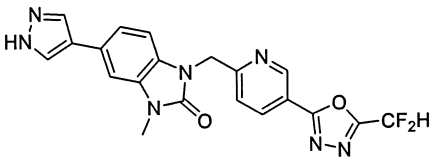
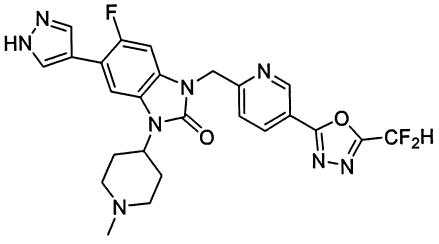
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

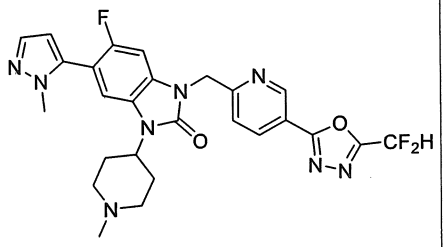
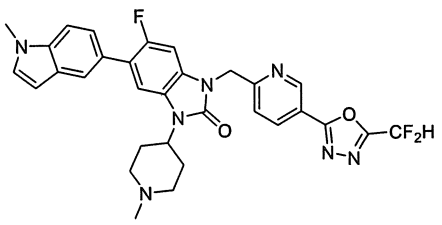
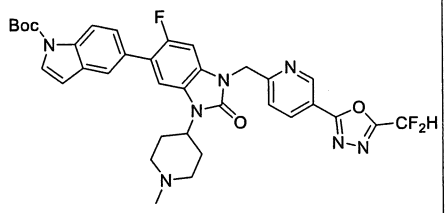
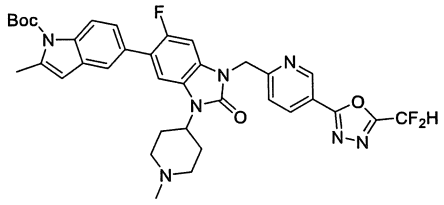
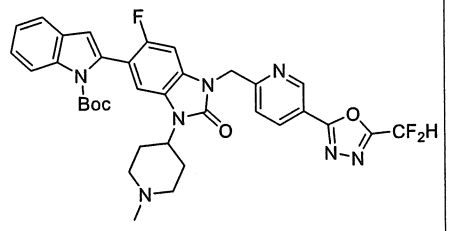
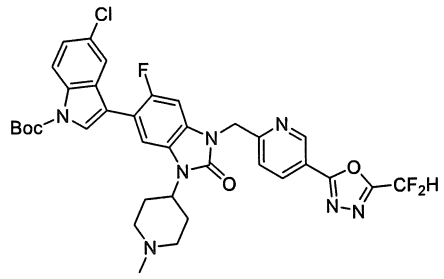
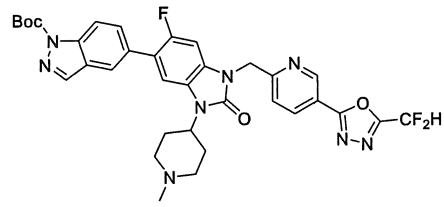
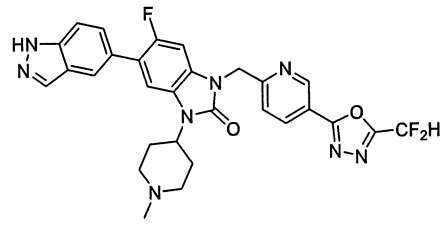
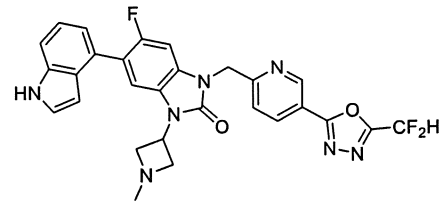
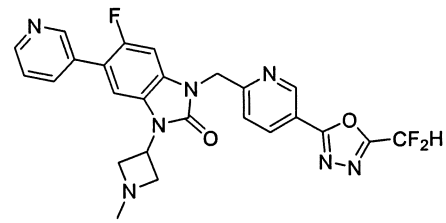
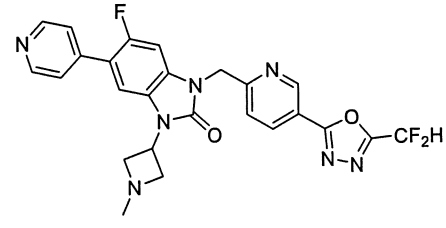
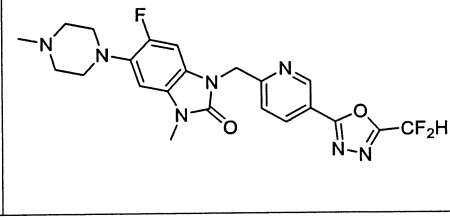
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

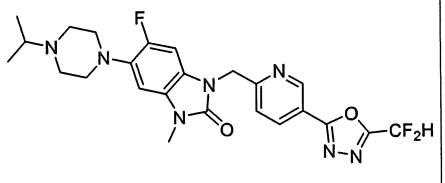
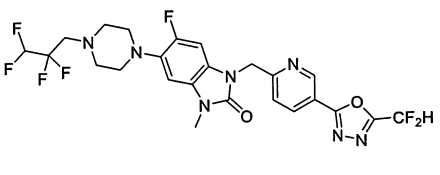
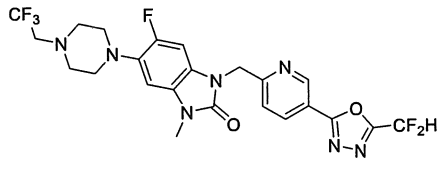
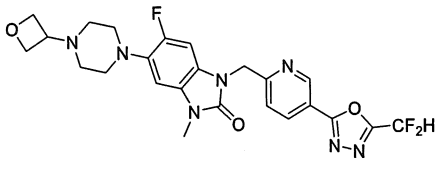
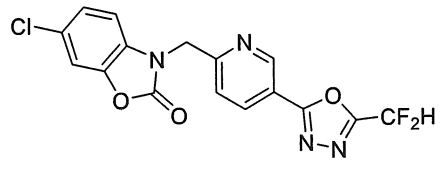
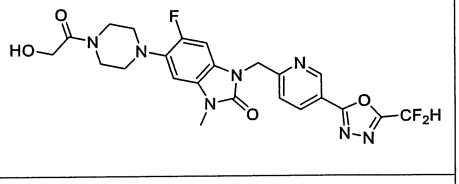
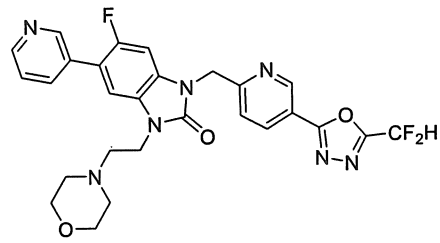
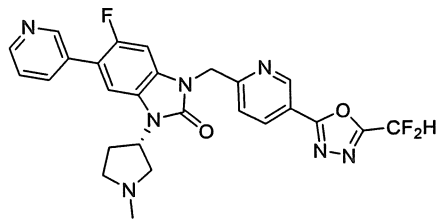
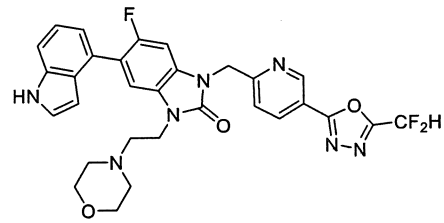
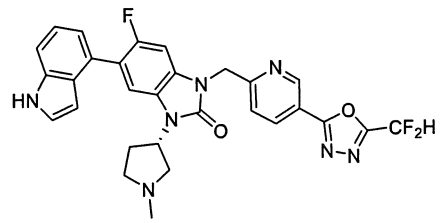
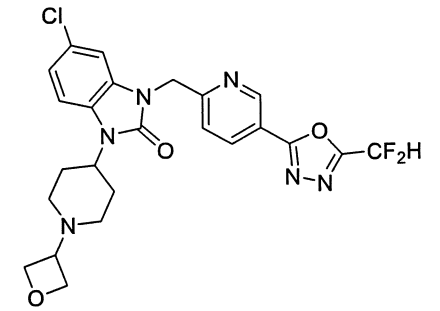
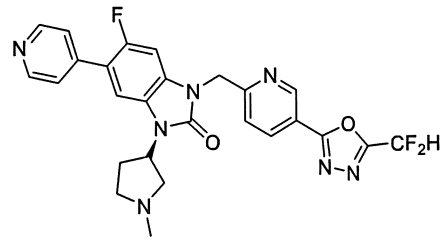
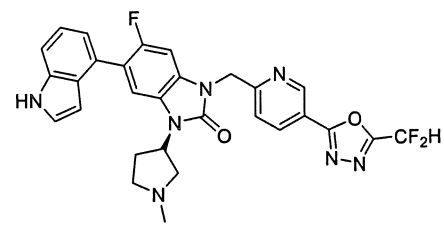
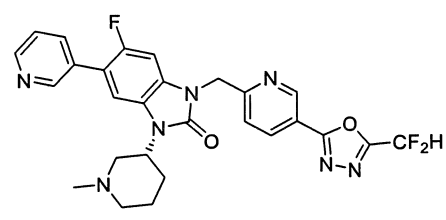
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	

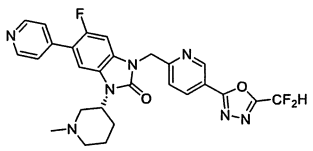
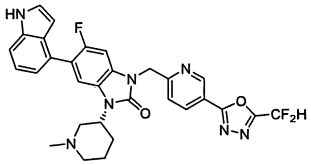
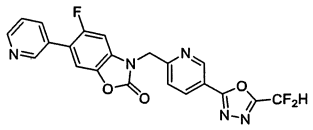
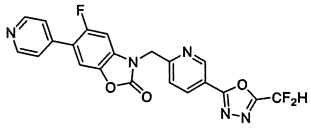
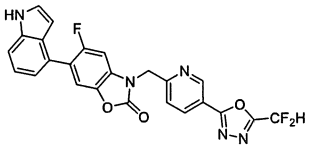
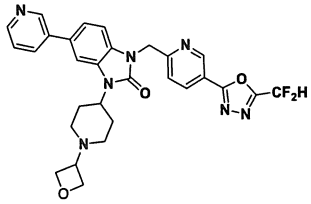
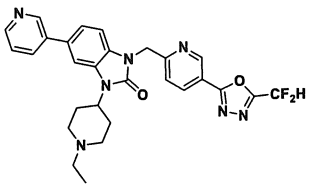
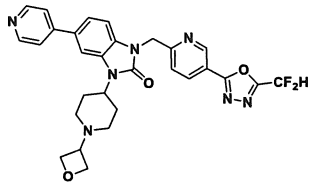
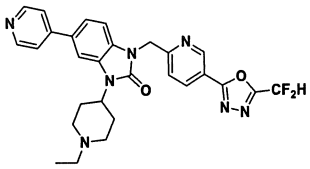
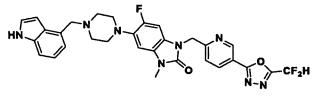
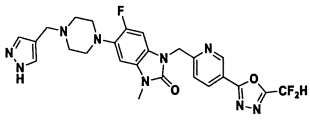
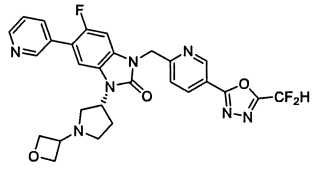
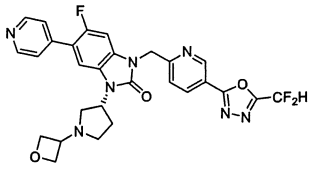
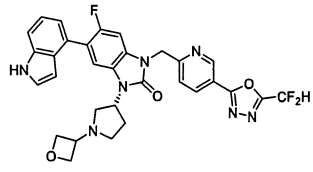
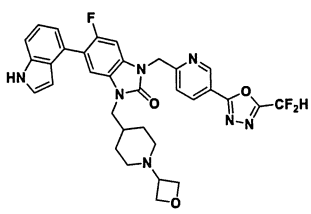
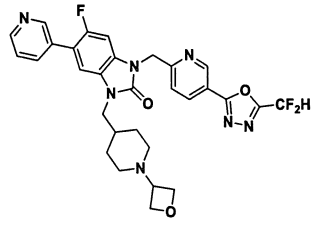
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

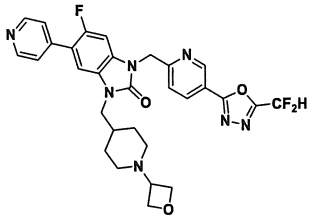
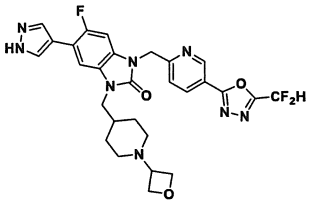
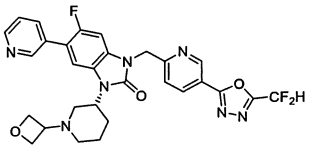
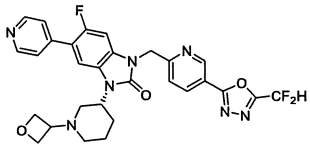
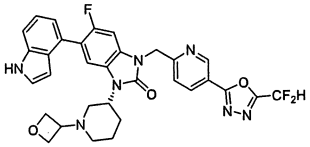
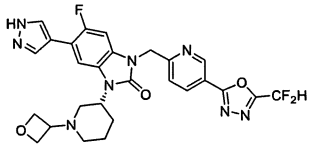
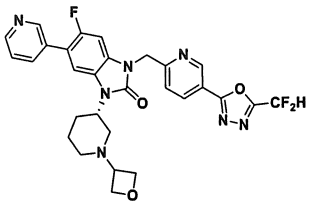
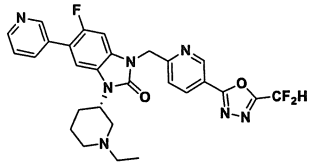
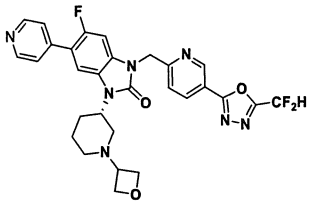
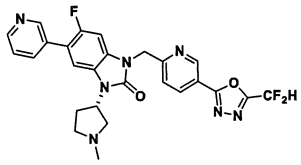
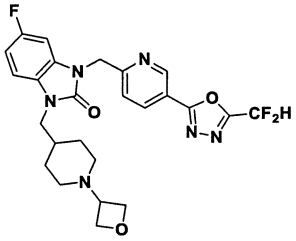
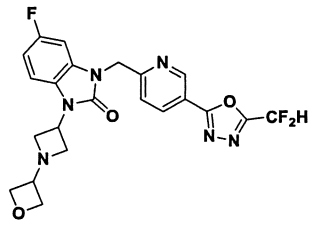
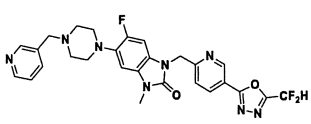
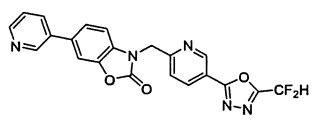
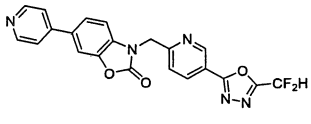
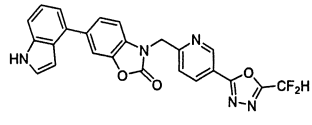
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

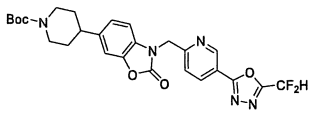
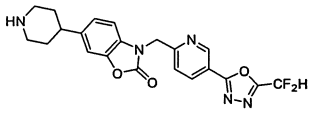
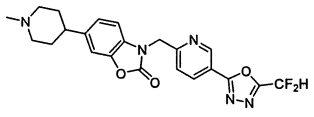
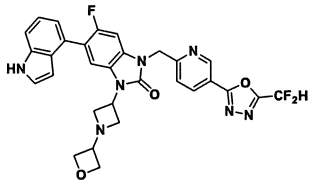
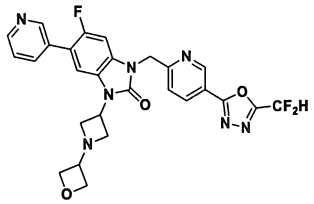
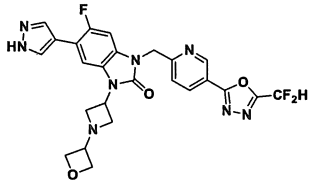
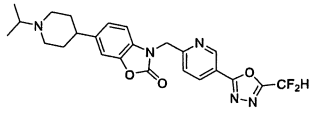
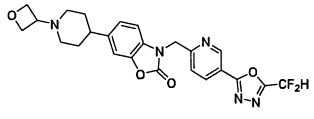
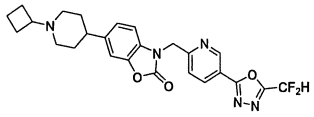
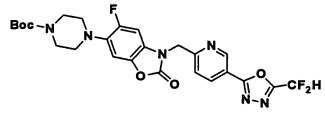
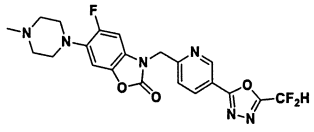
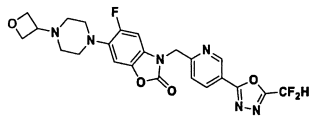
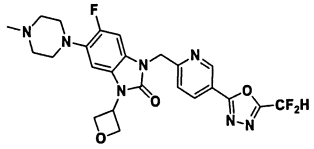
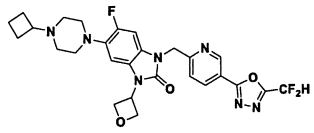
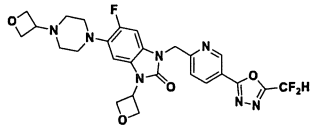
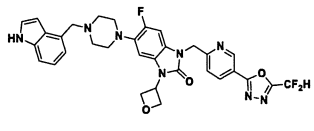
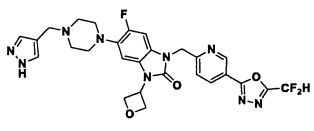
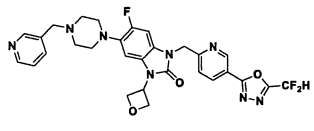
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

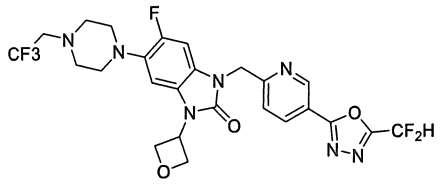
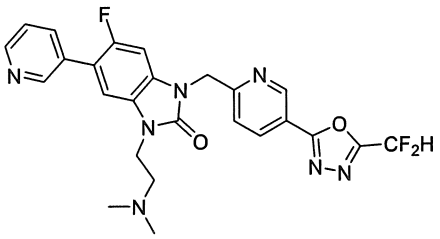
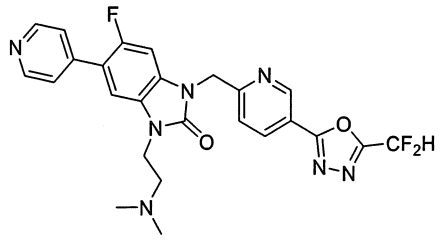
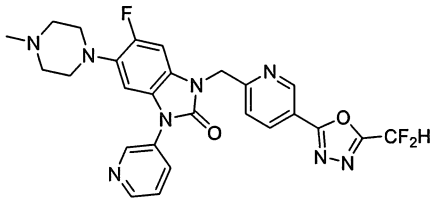
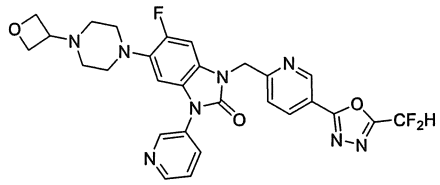
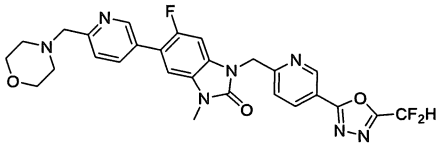
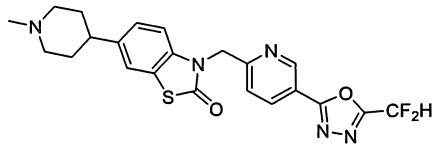
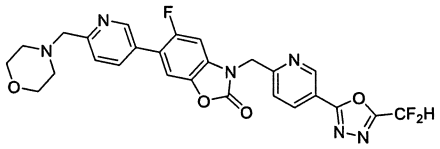
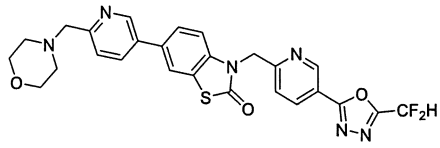
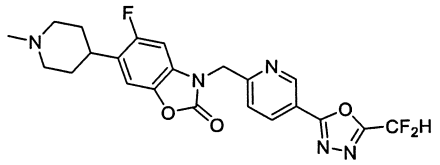
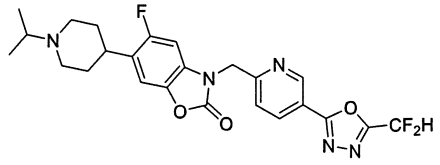
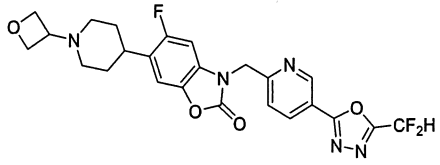
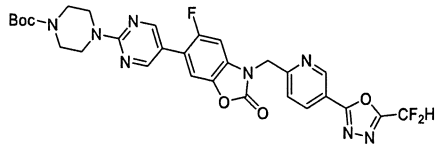
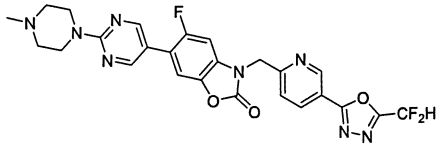
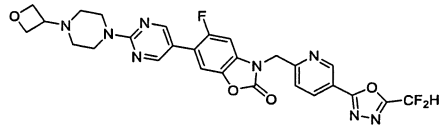
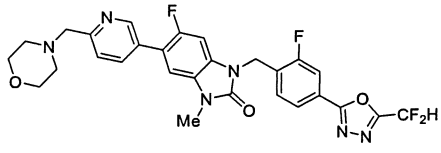
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

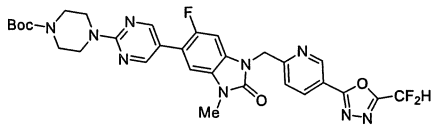
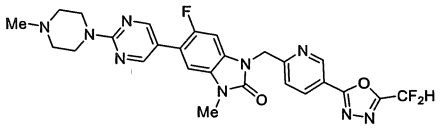
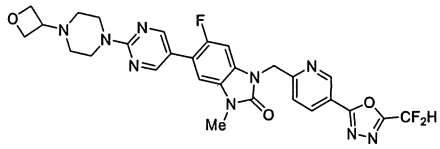
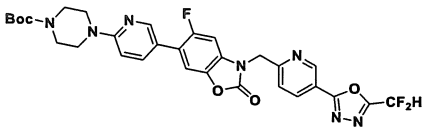
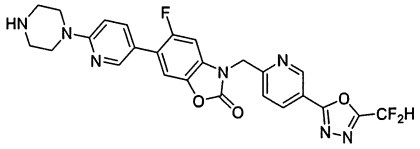
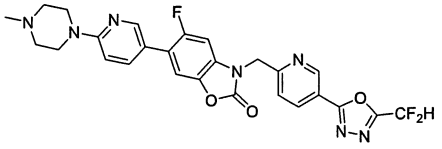
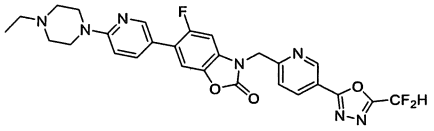
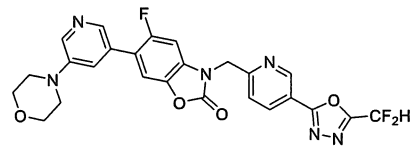
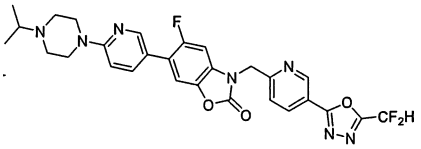
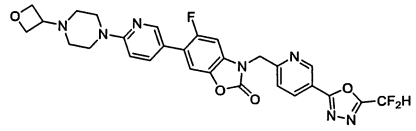
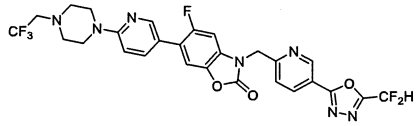
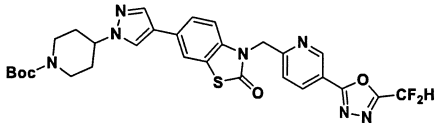
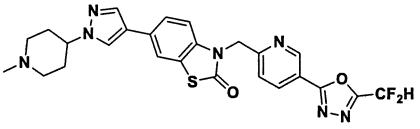
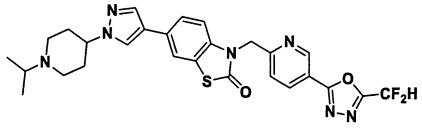
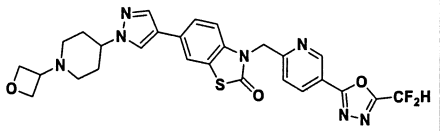
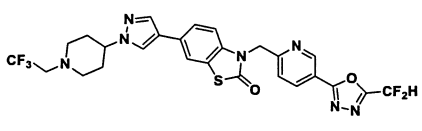
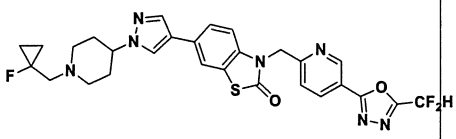
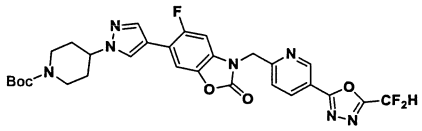
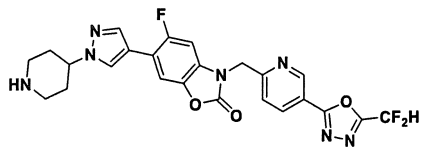
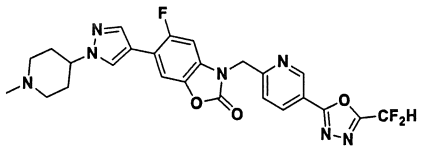
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	

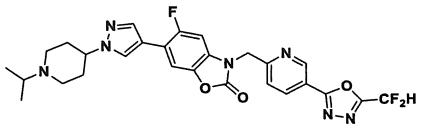
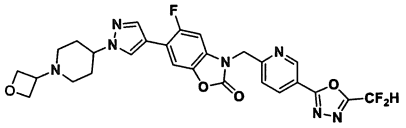
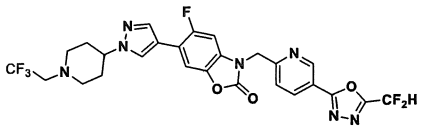
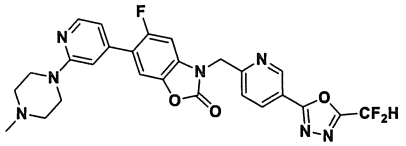
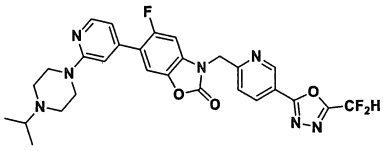
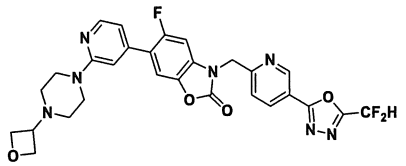
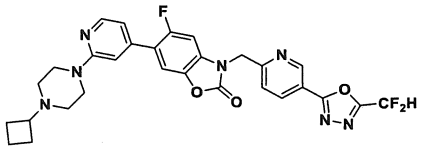
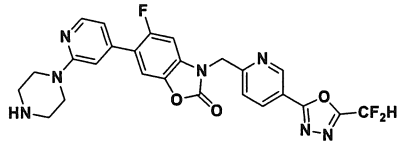
Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

9. Dược phẩm bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học I theo điểm bất kỳ 1-8, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng làm thành phần hữu hiệu.