



(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)



1-0044320

(51)^{2020.01} C07D 413/04; A61K 31/4439; A61P 25/00; A61P 27/02; C07D 417/14; A61P 31/00; C07D 413/14; A61K 31/443; A61P 3/00 (13) B

(21) 1-2021-00171

(22) 25/07/2019

(86) PCT/KR2019/009228 25/07/2019

(87) WO2020/022794 30/01/2020

(30) 10-2018-0087455 26/07/2018 KR

(45) 25/03/2025 444

(43) 25/05/2021 398A

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

(21) 1-2021-00171

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), đồng phân quang học của chúng hoặc muối dược dụng của chúng và dược phẩm chứa dẫn xuất này. Theo sáng chế, hợp chất, đồng phân quang học của chúng hoặc muối dược dụng của chúng có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6, và hữu hiệu trong phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC6, bao gồm bệnh truyền nhiễm; khối u; nội tiết; bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; các bệnh về mắt và phần phụ ở mắt; bệnh tuần hoàn; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hóa; bệnh da và mô dưới da; bệnh về hệ thống cơ xương và các mô liên kết; bệnh dày sừng hoặc dị tật, và sai cấu trúc nhiễm sắc thể.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế histon deacetylaza 6 (HDAC6), đồng phân quang học của chúng, hoặc muối được dụng của chúng và dược phẩm chứa dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong tế bào, cải biến sau dịch mã như sự axetyl hóa đóng vai trò là mô-đun điều hòa rất quan trọng ở trung tâm của quá trình sinh học, và được kiểm soát chặt chẽ bởi nhiều enzym. Histon là thành phần protein chính cấu thành chất nhiễm sắc, đóng vai trò là trục, được cuộn xung quanh bởi sợi ADN (Axit deoxynucleotit) để kết đặc ADN. Ngoài ra, sự cân bằng của quá trình axetyl hóa và deacetyl hóa histon có vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen.

Histon deacetylaza (HDAC) là enzym loại bỏ nhóm axetyl khỏi đuôi lysin trên protein histon cấu thành chất nhiễm sắc, có liên quan đến sự im lặng gen và gây ra sự kìm hãm chu kỳ tế bào, ức chế tạo mạch, điều hòa miễn dịch, sự chết tế bào, v.v... (theo Hassig và cộng sự, Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Ngoài ra, đã có báo cáo rằng sự ức chế chức năng enzym 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 *in vitro* (trong ống nghiệm) (Theo Warrell và cộng sự, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).

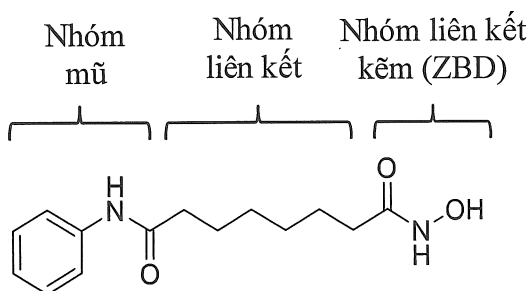
Ở người, 18 HDAC đã được xác định và được chia thành bốn lớp dựa vào sự tương đồng của chúng với HDAC nấm men. Trong số đó, 11 HDAC sử dụng kẽm làm nhóm ngoại (cofactor) và có thể được chia thành ba lớp: lớp I (HDAC1, 2, 3 và 8), lớp II (IIa: HDAC4, 5, 7 và 9; IIb: HDAC6 và 10), lớp IV (HDAC11). Ngoài ra, 7 HDAC của lớp III (SIRT 1-7) sử dụng 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. Vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) đã được phê duyệt để điều trị u lymphô tế bào T ở da, trong khi panobistat (LBH-589) được phê duyệt để điều trị đa u tủy xương. Tuy nhiên, ở liều cao, chất ức chế HDAC không chọn lọc thường gây ra các tác dụng phụ như mệt mỏi và buồn nôn (theo Piekarz và cộng sự, *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2751-2767). Các tác dụng phụ trên được báo cáo là do sự ức chế HDAC lớp I. Do tác dụng phụ, các chất ức chế HDAC không chọn lọc bị hạn chế trong phát triển thuốc kháng ung thư và các loại thuốc khác (theo Witt và cộng sự, *Cancer Letters*, 2009, 277, 8-21).

Trong khi đó, các báo cáo cho thấy rằng, sự ức chế chọn lọc HDAC lớp II không thể hiện độc tính, vốn xảy ra trong ức chế HDAC lớp I. Trong trường hợp chất ức chế chọn lọc HDAC được phát triển, các tác dụng phụ dưới dạng độc tính vốn 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 bao gồm protein tubulin, tham gia vào quá trình deacetyl của một số chất gốc phi histon (HSP90, cortactin, v.v...) (theo Yao và cộng sự, *Mol. Cell* 2005, 18, 601-607). HDAC6 có hai miền (domain) xúc tác, và miền hình ngón tay kềm của đầu cuối C có thể liên kết với protein gắn ubiquitin. Lưu ý rằng, HDAC6 có một số protein phi histon là chất gốc, và do đó đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh khác nhau, bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh (theo Santo và cộng sự, *Blood* 2012 119: 2579-258; Vishwakarma và cộng sự, *International Immunopharmacology* 2013, 16, 72-78; Hu và cộng sự, *J. Neurol. Sci.* 2011, 304, 1-8).

Đặc điểm cấu trúc chung của các chất ức chế HDAC khác nhau là cấu trúc bao gồm nhóm mũ, nhóm liên kết, và nhóm liên kết kềm (ZBG), như được minh họa trên cấu trúc Vorinostat sau đây. Nhiều nhà nghiên cứu đã tiến hành các nghiên cứu về hoạt tính ức chế enzyme và tính chọn lọc bằng cách cải biến cấu trúc nhóm mũ và nhóm liên kết. Trong các nhóm này, nhóm liên kết kềm đã được biết đến là nhóm đóng vai trò quan trọng hơn trong hoạt tính ức chế enzyme 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 bao gồm axit hydroxamic hoặc benzamit, trong đó các dẫn xuất axit hydroxamic có tác dụng ức chế HDAC mạnh mẽ, nhưng có hạn chế về khả năng tương thích sinh học và hoạt tính ức chế sai mục tiêu. Benzamit có chứa anilin, và do đó có hạn chế là chúng 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, không giống như các chất ức chế không chọn lọc có tác dụng phụ, cần thiết phải phát triển chất ức chế HDAC6 có chọn lọc, có nhóm liên kết kẽm với tính sinh khả dụng được cải thiện, đồng thời không gây tác dụng phụ để điều trị ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh và bệnh tương tự khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính ức chế HDAC6 một cách chọn lọc, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

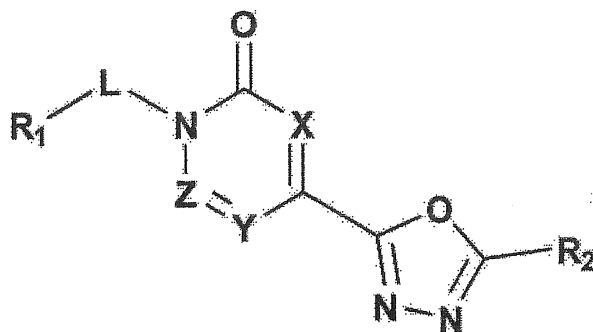
Mục đích tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6, chứa dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

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

Dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol

Đề đạt được mục đích trên, sáng chế đề xuất dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức I sau đây, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó,

X, Y và Z độc lập với nhau là CR₃ hoặc N;

L là -(C₁-C₆ alkylen)-, -(C₂-C₆ alkenylen)-, -(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)O-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)NH-(C₁-C₄ alkylen)-, -O(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)- hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của -(C₁-C₆ alkylen)-, -(C₂-C₆ alkenylen)-, -(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)O-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)NH-(C₁-C₄ alkylen)- và -O(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)- có thể được thế bởi aryl hoặc dị aryl (heteroaryl);

R₁ là hydro, -C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₃-C₈ xycloalkyl, dị xycloalkyl (heteroxycloalkyl), benzyl, aryl, heteroaryl hoặc -NR₄R₅, trong đó ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi -C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₁-C₆ haloalkyl, -C₁-C₆ aminoalkyl, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, xyano, halo, nitro, -CF₂H, -CF₃, -NR₆R₇, -C(=O)-R₈ hoặc -S(=O)₂-R₉;

R₂ là -CF₂H hoặc -CF₃;

R₃ là hydro, halo hoặc -C₁-C₆ alkyl;

R₄ - R₇ độc lập với nhau là H hoặc -C₁-C₆ alkyl; và

R₈ và R₉ độc lập với nhau là H, OH hoặc -C₁-C₆ alkyl.

Theo phương án thực hiện, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong

đó:

X, Y và Z độc lập với nhau là CR_3 hoặc N;

L là $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-$, $-(C_2-C_6 \text{ alkenylen})-$, $-(C=O)-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)O-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)NH-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$, $-O(C=O)-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$ hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-$, $-(C_2-C_6 \text{ alkenylen})-$, $-(C=O)-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)O-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)NH-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$ và $-O(C=O)-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$ có thể được thế bởi aryl;

R_1 là hydro, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C_2-C_6 \text{ alkenyl}$, heteroxycloalkyl, benzyl, aryl, heteroaryl hoặc $-NR_4R_5$, trong đó ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, halo, nitro, $-CF_3$ hoặc $-S(=O)_2-R_9$;

R_2 là $-CF_2H$ hoặc $-CF_3$;

R_3 là hydro hoặc halo;

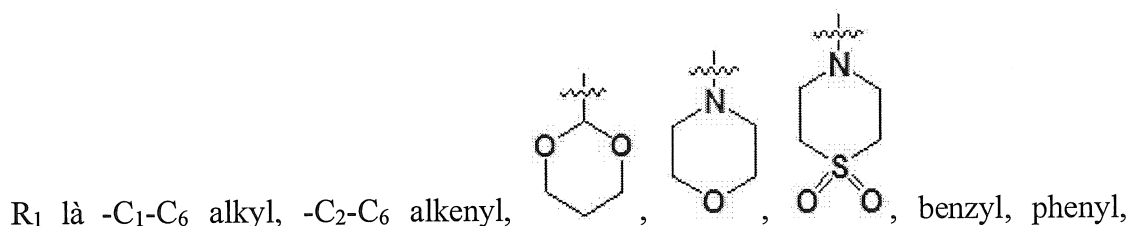
$R_4 - R_5$ độc lập với nhau là $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$; và

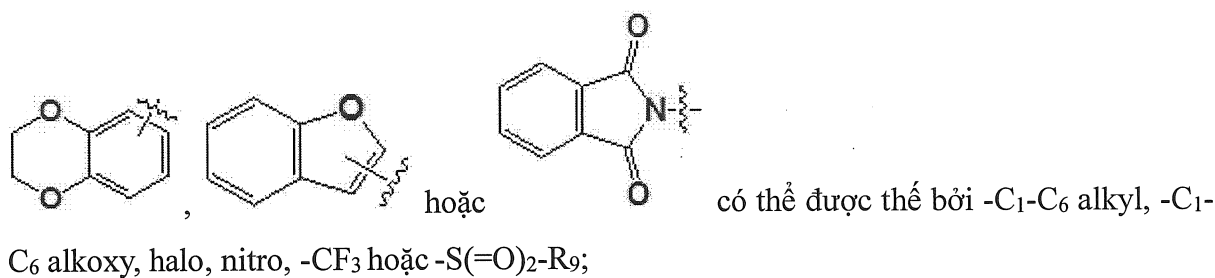
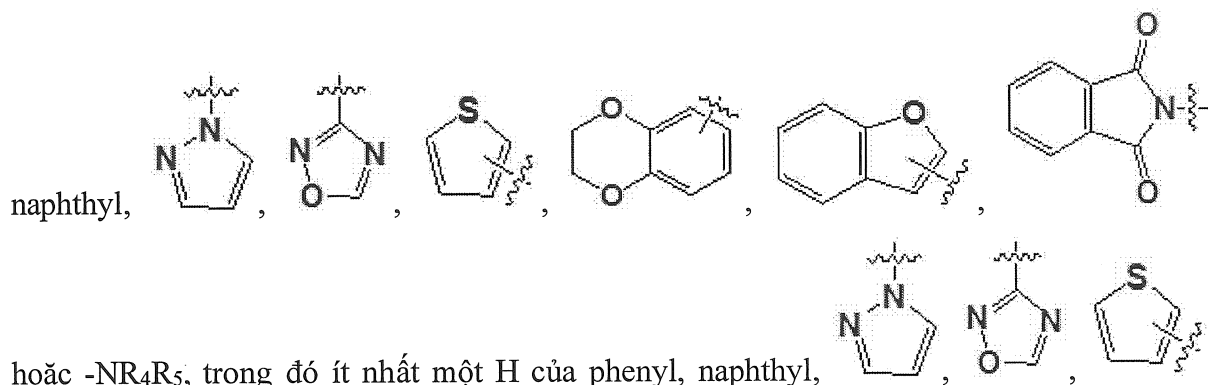
R_9 độc lập với nhau là $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$.

Theo phương án thực hiện cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó:

X, Y và Z độc lập với nhau là CR_3 ;

L là $-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$, $-(C_2-C_4 \text{ alkenylen})-$, $-(C=O)-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)O-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)NH-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$, $-O(C=O)-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$ hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của $-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-$, $-(C_2-C_4 \text{ alkenylen})-$, $-(C=O)-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)O-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$, $-(C=O)NH-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$ và $-O(C=O)-(C_1-C_2 \text{ alkylen})-$ có thể được thế bởi aryl;





R₂ là -CF₂H hoặc -CF₃;

R₃ là hydro;

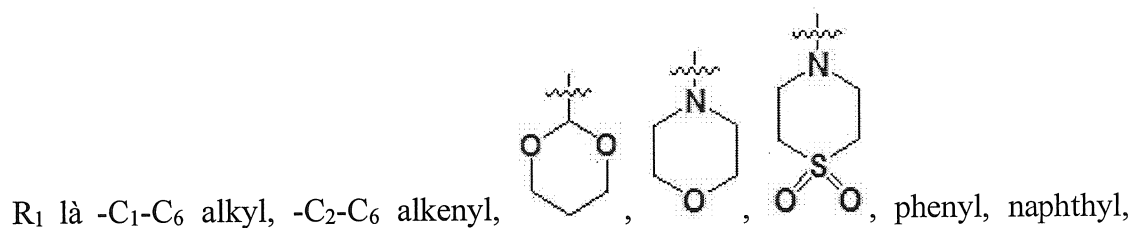
R₄ - R₅ độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl; và

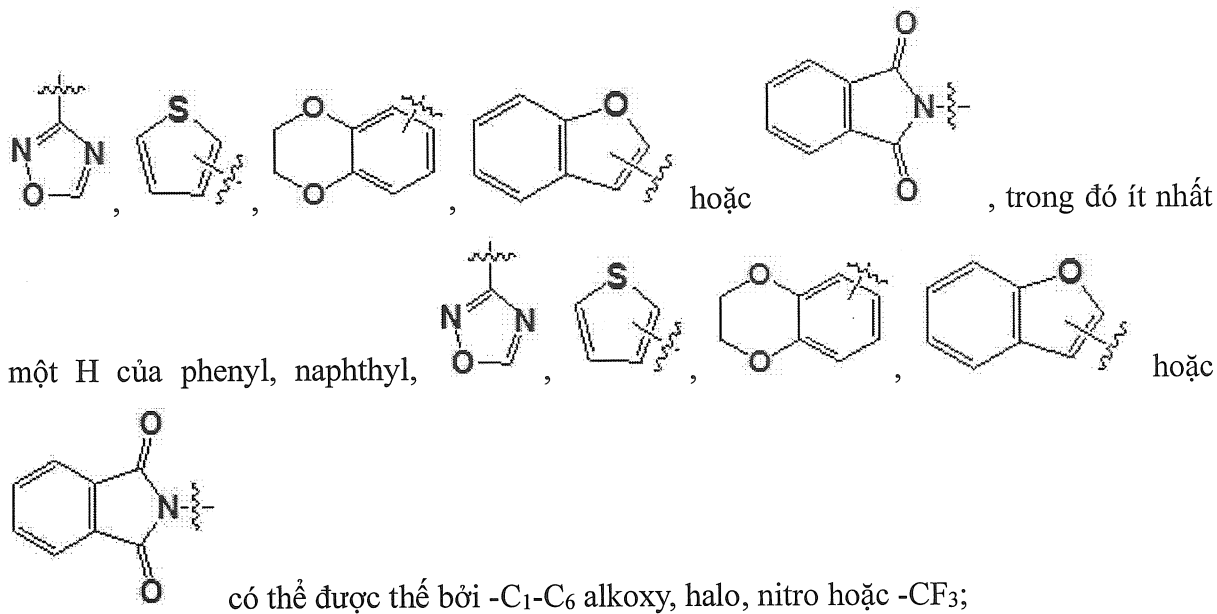
R₉ độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl.

Theo phương án thực hiện cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó:

X, Y và Z độc lập với nhau là CR₃;

L là -(C₁-C₄ alkylen)-, -(C₂-C₄ alkenylen)-, -(C=O)-(C₁-C₂ alkylen)-, -(C=O)NH-(C₁-C₂ alkylen)-, -O(C=O)-(C₁-C₂ alkylen)- hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của -(C₁-C₄ alkylen)-, -(C₂-C₄ alkenylen)-, -(C=O)-(C₁-C₂ alkylen)-, -(C=O)NH-(C₁-C₂ alkylen)- và -O(C=O)-(C₁-C₂ alkylen)- có thể được thế bởi aryl;





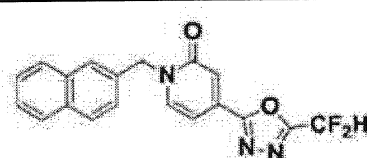
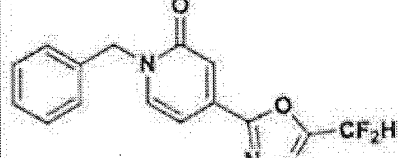
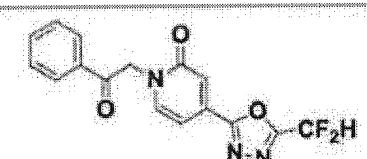
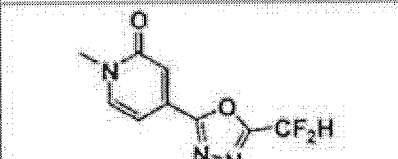
R₂ là -CF₂H; và

R₃ là hydro.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án thực hiện cụ thể khác, công thức cấu tạo của hợp chất có công thức I của sáng chế giống như được biểu diễn trên Bảng 1 sau đây.

Bảng 1

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1		2	
3		4	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

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

Theo sáng chế, hợp chất có công thức I trên đây, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng tốt nhất là được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 20, 21, 24, 25, 26, 28, 29, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57 và 58, và tốt hơn nữa là được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 1, 2, 5, 14, 15, 28 và 56.

Các hợp chất có công thức I của sáng chế có thể bao gồm ít nhất một cacbon không đối xứng, và do đó có thể có mặt dưới dạng chất triệt quang (raxemat), hỗn hợp raxemic, đồng phân đối quang đơn, hỗn hợp đồng phân không đối quang và các đồng phân không đối quang tương ứng của chúng. Dưới dạng các đồng phân, các hợp chất có công thức I có thể được tách ra bằng cách tự tách theo phương pháp thông thường trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể là, với sự hỗ trợ của sắc ký cột, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc tương tự. Tương tự như vậy, các đồng phân lập thể tương ứng của các hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp lập thể cụ thể từ các nguyên liệu khởi đầu và/hoặc chất phản ứng tinh khiết về mặt quang học đã biết.

Theo sáng chế, thuật ngữ “muối được dụng” có nghĩa là muối thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, cụ thể như, muối của ion vô cơ được sản xuất từ canxi, kali, natri hoặc magie, muối của các axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit pecloric hoặc axit sunfuric, muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascobic, axit cacbonic, axit vanilic, axit hydroiodic, v.v..., muối của axit sunfonic như axit metansunfonic, axit etansunfonic, axit benzensunfonic, axit p-toluensunfonic hoặc axit naphtalensunfonic, muối của axit amin như glyxin, arginin hoặc lysin, và muối của amin như trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin hoặc picolin, v.v..., nhưng các loại muối theo sáng chế không bị giới hạn bởi các loại muối được liệt kê. Theo sáng chế, tốt nhất là, muối bao gồm axit clohydric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit bromic, axit maleic, axit phosphoric, axit sulfuric, và axit tartaric.

Ở đây, nhóm “được thế” là nhóm trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thế bằng ít nhất một nhóm nguyên tử không phải hydro, nhưng cần đáp ứng các yêu cầu về hóa trị của chúng và hợp chất ổn định về mặt hóa học của chúng được tạo ra từ sự thay thế. Theo sáng chế, cần hiểu rằng tất cả các vị trí thế có thể được thế hoặc không được thế, trừ khi được mô tả rõ ràng là “không được thế”. Mỗi nhóm thế của R_1 và R_2 của các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế có thể được thay thế một lần nữa bằng ít nhất một trong các nhóm thế được xác định ở trên.

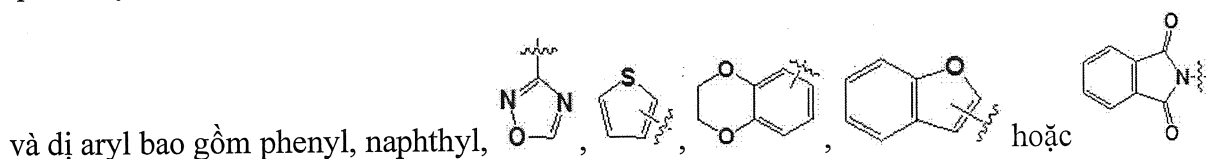
“Alkyl” thường có nghĩa là các nhóm hydrocacbon no mạch thẳng và phân nhánh có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ: 1 đến 12 nguyên tử cacbon). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, methyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl và các chất tương tự. Alkyl có thể được gắn vào nhóm gốc hoặc chất gốc ở nguyên tử vòng bất kỳ, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị. Tương tự như vậy, nhóm alkyl hoặc alkenyl có thể bao gồm ít nhất một nhóm thế không phải hydro, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị.

“Xycloalkyl” dùng để chỉ các vòng hydrocacbon đơn vòng và đa vòng no thường có số nguyên tử cacbon xác định với một vòng (ví dụ, C_{3-10} xycloalkyl dùng để chỉ vòng có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon là phần tử vòng). “Heteroxycloalkyl” dùng để chỉ

các dị vòng đơn vòng và đa vòng có 1 đến 4 nguyên tử dị vòng được chọn lọc độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl và các cấu trúc tương tự. Xycloalkyl và heteroxycloalkyl có thể được gắn vào nhóm gốc hoặc chất gốc ở nguyên tử vòng bất kỳ, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị. Tương tự như vậy, xycloalkyl và heteroxycloalkyl có thể bao gồm ít nhất một nhóm thế không phải hydro, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị.

“Aryl” dùng để chỉ các nhóm thơm đơn hóa trị bao gồm các nhóm hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng. Aryl còn bao gồm các vòng đa vòng hợp nhất với vòng thơm và xycloalkyl, cụ thể như tetrahydronaphtalenyl hoặc dihydroindenyl. “Heteroaryl” dùng để chỉ các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng đơn hóa trị, trong đó một hoặc nhiều nhóm thơm được chọn lọc độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Dị vòng bao gồm các vòng đa vòng được hợp nhất với aryl và heteroxycloalkyl hoặc được hợp nhất với nhóm vòng dị aryl và xycloalkyl.

Ví dụ về nhóm aryl đơn vòng và nhóm heteroaryl bao gồm nhưng không giới hạn, phenyl, pyridinyl, furanyl, pyrrolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, v.v... Ví dụ về nhóm aryl đa vòng và nhóm dị aryl bao gồm, nhưng không giới hạn, isoquinolinyl, naphthyl, biphenyl, anthracenyl, pyrenyl, carbazolyl, benzoxazolyl, benzodioxazolyl, benzodioxinyl, benzothiazolyl, benzoimidazolyl, benzothiophenyl, quinolinyl, indolyl, benzofuranyl, furinyl, indolizinyl, v.v... Ví dụ cụ thể hơn về nhóm aryl



v.v... Nhóm aryl và nhóm dị aryl ở trên có thể được gắn vào nhóm gốc hoặc chất gốc ở nguyên tử vòng bất kỳ, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị. Tương tự như vậy, nhóm aryl và nhóm heteroaryl có thể bao gồm ít nhất một nhóm thế không phải hydro, trừ khi sự thay thế của chúng vi phạm các yêu cầu về hóa trị. Nhóm thế không phải hydro của nhóm aryl và nhóm heteroaryl cũng có thể được thế bằng nhóm thế khác không phải hydro.

-C(O)R' là nhóm cacbonyl. Theo sáng chế, (O) có nghĩa là oxy được liên kết với một nguyên tử như cacbon hoặc lưu huỳnh bằng liên kết đôi. Ở đây, R' là nhóm thế không phải hydro như alkyl thấp phân tử, alkoxy thấp phân tử, v.v... Ví dụ về nhóm cacbonyl bao gồm,

nhưng không giới hạn, 2-metoxyoxyethyl, 3-metoxyoxypropyl, v.v... Cacbonyl có thể được gắn với nhóm gốc hoặc chất gốc ở nguyên tử vòng bất kỳ, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị. Tương tự như vậy, nhóm cacbonyl có thể bao gồm ít nhất một nhóm thế không phải hydro, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị.

“Alkoxy” dùng để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl được định nghĩa ở trên. Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn, metoxy, etoxy, v.v... Alkoxy có thể được gắn vào nhóm gốc hoặc chất gốc ở nguyên tử vòng bất kỳ, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị. Tương tự như vậy, nhóm alkoxy có thể bao gồm ít nhất một nhóm thế không phải hydro, trừ khi có sự vi phạm các yêu cầu về hóa trị.

“Akylen” là nhóm chức hóa trị hai của “ankan” dưới dạng gốc béo bão hòa.

“Ankenylen” là nhóm chức hóa trị hai của “anken” dưới dạng hydrocacbon không no bao gồm một liên kết đôi giữa hai nguyên tử cacbon.

Ngoài ra, các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol của Công thức 1 ở trên có thể bao gồm raxemat của chúng hoặc hợp chất ở dạng đồng phân.

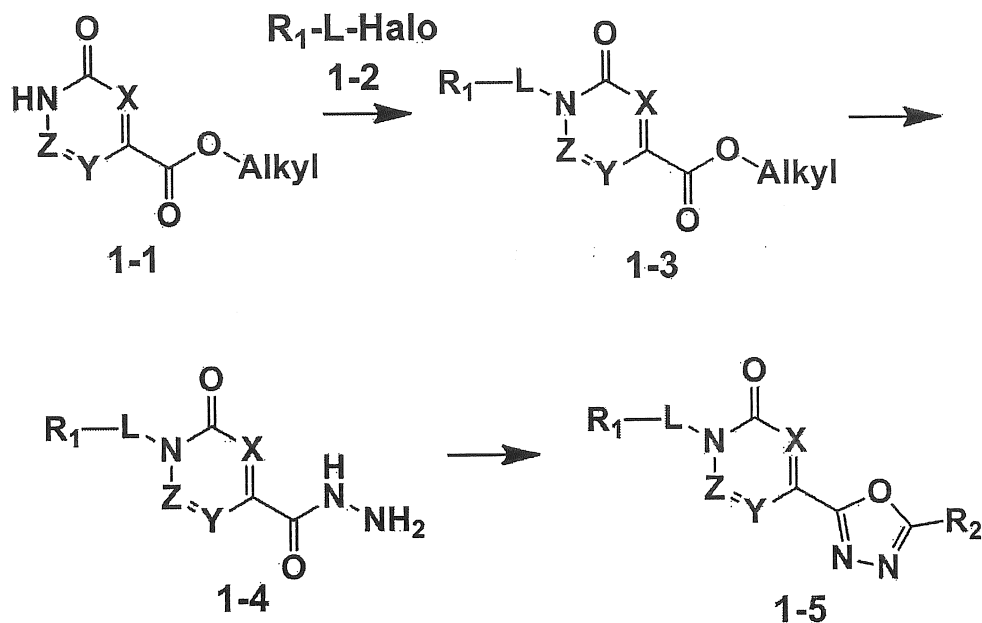
Phương pháp sản xuất các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức I, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Theo sáng chế, phương pháp tốt nhất để sản xuất các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức I, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng như được minh họa ở công thức phản ứng 1-5 sau đây, và ngay cả khi phương pháp sản xuất được cải biến ở mức độ rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

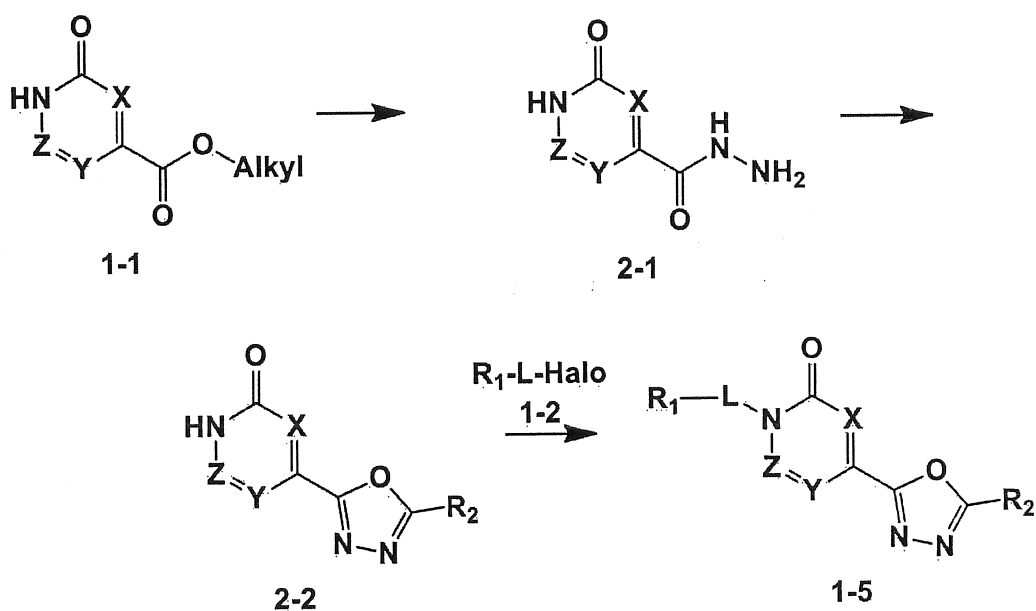
X, Y, Z, R₁, L, R₂, R₄ và R₅ được biểu diễn theo công thức phản ứng 1-5 giống như được định nghĩa trên đây.

[Công thức phản ứng 1]



Công thức phản ứng 1 trên đây là phương pháp sản xuất các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol, trong đó hợp chất của công thức 1-3 được sản xuất bằng phản ứng thế giữa hợp chất của công thức 1-1 và hợp chất của công thức 1-2, tiếp đó được đưa vào phản ứng với hydrazin để tạo ra hợp chất của công thức 1-4, và tiếp đó được đưa vào phản ứng với anhydrit difloaxetic hoặc anhydrit trifloaxetic để tạo ra hợp chất của công thức 1-5 (cụ thể là hợp chất 1).

[Công thức phản ứng 2]

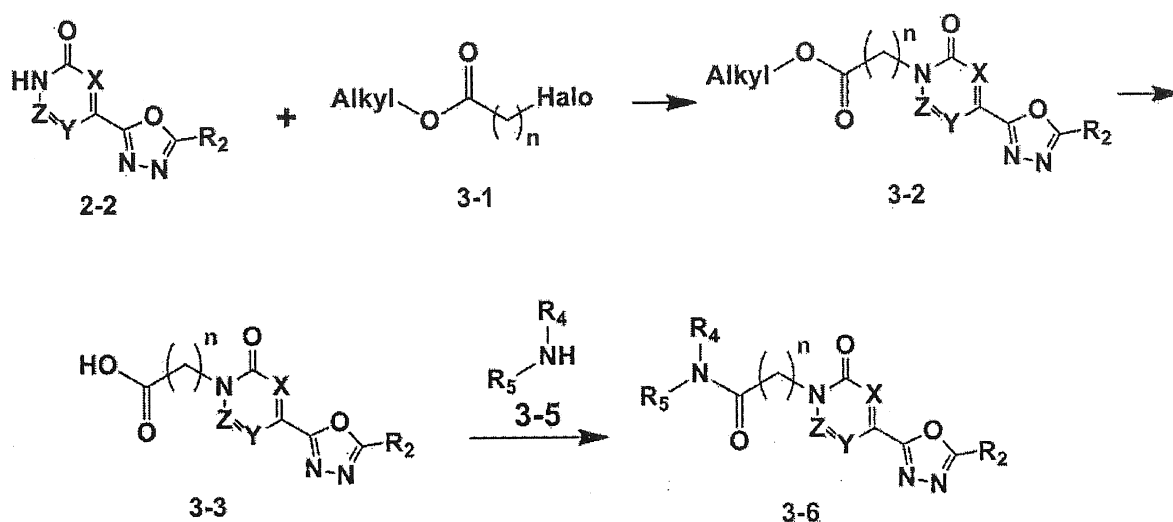


Công thức phản ứng 2 trên đây là phương pháp khác để sản xuất hợp chất 1-5, vốn có

thể được sản xuất theo phương pháp của công thức phản ứng 1, trong đó hợp chất của công thức 1-1, vốn được sử dụng trong công thức phản ứng 1, được đưa vào phản ứng với hydrazin để tạo ra hợp chất của công thức 2-1, và tiếp đó được đưa vào phản ứng với anhydrit difloaxetic hoặc anhydrit trifloaxetic để tạo ra hợp chất của công thức 2-2. Sau đó, hợp chất của công thức 1-5 được sản xuất bằng phản ứng thể giữa hợp chất của công thức 2-2 và hợp chất của công thức 1-2.

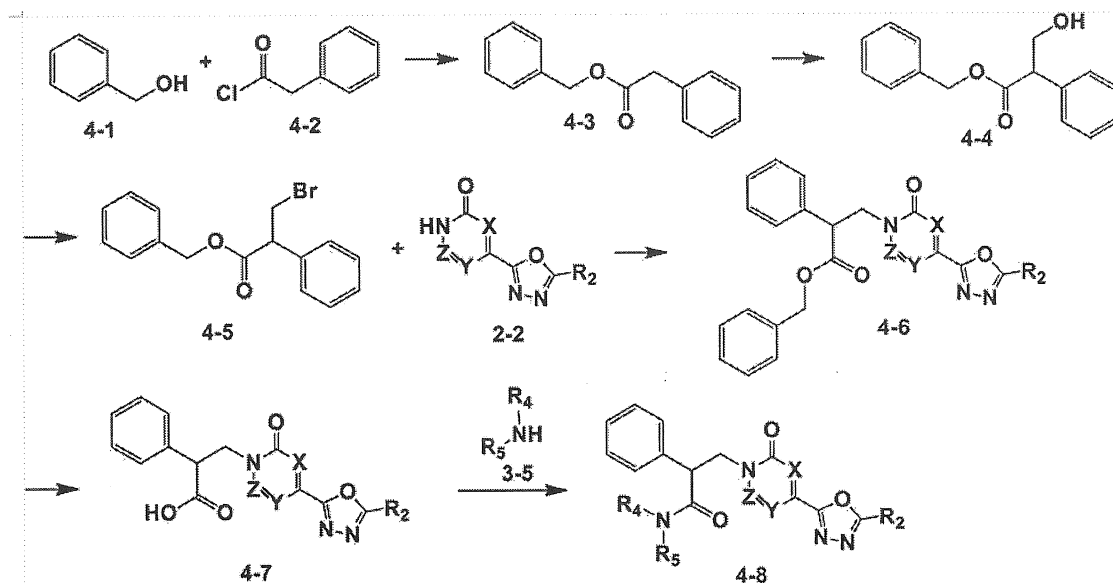
Theo sáng chế, hợp chất được sản xuất bởi các công thức phản ứng trên đây là các hợp chất 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 và tương tự.

[Công thức phản ứng 3]



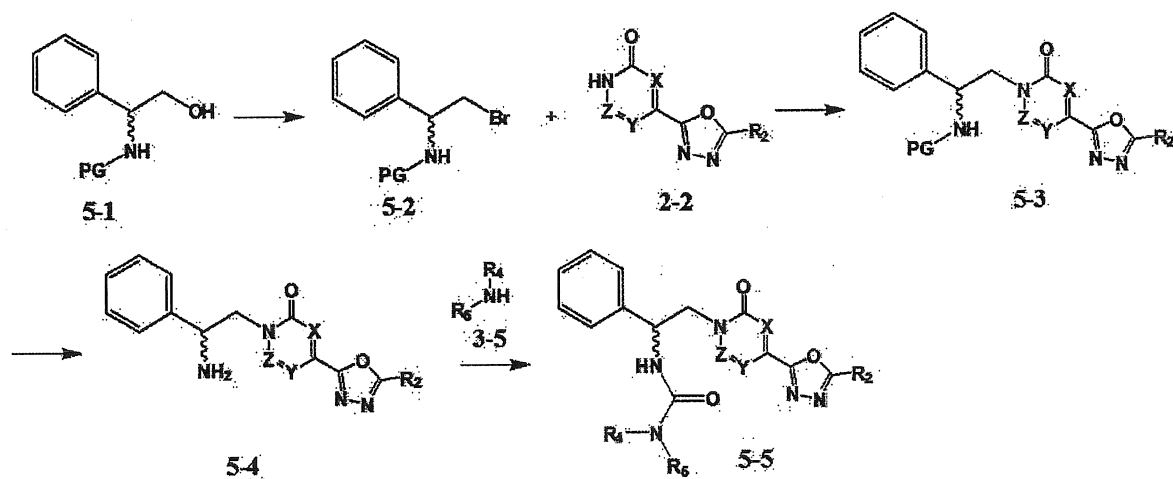
Công thức phản ứng 3 trên đây là phương pháp tổng hợp hợp chất có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol với dẫn xuất có chứa amit, trong đó hợp chất của công thức 3-2 (cụ thể là hợp chất 43) được sản xuất bằng phản ứng thể giữa hợp chất của công thức 2-2 và hợp chất của công thức 3-1, và tiếp đó được đưa vào phản ứng thủy phân để tạo ra hợp chất của công thức 3-3. Sau đó, hợp chất của công thức 3-6 (cụ thể là hợp chất 46) được sản xuất bằng phản ứng gắn amit với hợp chất của công thức 3-5.

[Công thức phản ứng 4]



Công thức phản ứng 4 trên là phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol với dẫn xuất có chứa amit, trong đó hợp chất của công thức 4-3 được sản xuất bằng phương ứng axyl hóa giữa hợp chất của công thức 4-1 và hợp chất của công thức 4-2, sau đó hợp chất của công thức 4-4 được sản xuất bằng phương pháp formaldehit. Sau đó, hợp chất của công thức 4-5 được sản xuất thông qua phản ứng brom hóa, sau đó hợp chất của công thức 4-6 được sản xuất thông qua phản ứng thế với hợp chất của công thức 2-2. Hợp chất của công thức 4-7 được sản xuất thông qua phản ứng hydro hóa với hợp chất của công thức 4-6, sau đó hợp chất của công thức 4-8 (cụ thể là hợp chất 44 và 45) được sản xuất thông qua gắn amit với hợp chất của công thức 3-5.

[Công thức phản ứng 5]



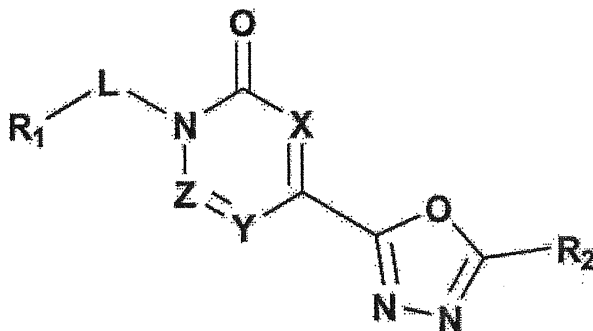
Công thức phản ứng 5 trên đây là phương pháp sản xuất hợp chất có cấu trúc 1,3,4-oxadiazol với dẫn xuất có ure, trong đó hợp chất của công thức 5-2 được sản xuất bằng phản ứng brom hóa với hợp chất của công thức 5-1, sau đó hợp chất của công thức 5-3 được sản xuất thông qua phản ứng thế với hợp chất của công thức 2-2. Nhóm bảo vệ amin (PG) được loại bỏ khỏi hợp chất của công thức 5-3 để tạo ra hợp chất của công thức 5-4, sau đó hợp chất của công thức 5-5 (cụ thể là hợp chất 57 và 58) được sản xuất bằng phản ứng gắn amit với hợp chất của công thức 3-5.

Dược phẩm sử dụng các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol

Sáng chế đề xuất dược phẩm của các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức I sau đây, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện, sáng chế đề xuất dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6, chứa các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức I sau đây, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng dưới dạng thành phần hữu hiệu:

[Công thức I]



Công thức I trên đây giống như đã định nghĩa ở trên.

Dược phẩm theo sáng chế ức chế có chọn lọc histon deaxetylaza 6, do đó cho thấy tác dụng đáng kể trong việc phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của histon deaxetylaza 6.

Theo sáng chế, các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6 bao gồm ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh truyền nhiễm; ung thư; nội tiết; bệnh dinh dưỡng và chuyển hóa; rối loạn tâm thần và hành vi; bệnh thần kinh; bệnh phần phụ ở mắt và

mắt; bệnh tuần hoàn; bệnh đường hô hấp; bệnh tiêu hóa; bệnh da và mô dưới da; bệnh hệ thống cơ xương khớp và các bệnh mô liên kết; và quái thai hoặc dị tật, hoặc sai lệch nhiễm sắc thể.

Các muối được dụng giống như được mô tả trong các muối được dụng của các hợp chất có công thức I của sáng chế.

Để sử dụng, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm ít nhất một chất mang được dụng, ngoài các hợp chất có công thức I ở trên, các đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng. Chất mang được dụng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: dung dịch muối, nước khử 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 cũng có thể được sử dụng cùng với sự bổ sung các chất phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm khuẩn, v.v..., khi cần thiết. Ngoài ra, dược phẩm có thể được bào chế thành dạng liều tiêm như dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, v.v..., thuốc viên, viên nang, hạt hoặc viên nén có bổ sung chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính, và chất bôi trơn. Do đó, dược phẩm của sáng chế có thể có dạng cao dán, thuốc dạng lỏng, thuốc viên, viên nang, thuốc dạng hạt, viên nén, thuốc đạn, v.v... Các dạng bào chế này có thể được sản xuất bằng phương pháp thông thường được sử dụng trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hoặc phương pháp được mô tả trong Khoa học Dược phẩm của Remington (ấn bản mới nhất), Công ty xuất bản Merck, Easton PA, và dược phẩm có thể được bào chế thành nhiều dạng khác nhau tùy theo từng bệnh hoặc thành phần.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc đường tiêm (ví dụ, được sử dụng qua đường tĩnh mạch, tiêm dưới da, trong phúc mạc hoặc tại chỗ) theo phương pháp định trước, và liều lượng của chúng thay đổi trong phạm vi khác nhau tùy thuộc vào cân nặng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh và những thứ tương tự. Liều lượng hàng ngày của các hợp chất có công thức I theo sáng chế là khoảng 1 đến 1000 mg/kg, tốt hơn là từ 5 đến 100 mg/kg, và có thể được sử dụng một lần mỗi ngày hoặc chia thành nhiều lần trong ngày.

Được phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm ít nhất một thành phần hữu hiệu, thể hiện tác dụng chữa bệnh giống nhau hoặc tương tự, ngoài các hợp chất có công thức I ở trên, các đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6, bao gồm bước sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của các hợp chất có công thức I ở trên, các đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

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

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế chọn lọc HDAC6 bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức I ở trên, các đồng phân quang học của chúng hoặc các muối được dụng của chúng cho động vật có vú bao gồm cả con người.

Phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6 theo sáng chế không chỉ bao gồm việc điều trị bệnh trước khi biểu hiện các triệu chứng bệnh, mà còn ức chế hoặc loại bỏ các triệu chứng đó bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức I trên đây. Trong kiểm soát bệnh tật, liều lượng phòng hoặc điều trị của thành phần hoạt tính nhất định có thể khác nhau tùy thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh và con đường sử dụng thành phần hoạt tính. Liều và tần suất sử dụng có thể khác nhau tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, và sự đáp 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 khi xem xét các yếu tố đó. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6 theo sáng chế có thể bao gồm thêm bước sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân hoạt tính bổ sung, hữu ích trong điều trị bệnh, cùng với các hợp chất có công thức I trên đây, trong đó tác nhân hoạt tính bổ sung có thể thể hiện hiệu quả cộng gộp hoặc hiệu quả bổ sung cùng với các hợp chất có công thức I ở trên.

Sáng chế cũng nhằm đề xuất sử dụng các hợp chất có công thức I ở trên, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối được dụng của chúng trong sản xuất thuốc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6. Hợp chất có công thức I trên đây để sản

xuất thuốc có thể được kết hợp với tá dược, chất pha loãng, chất mang dược dụng, v.v..., và có thể được bào chế thành chế phẩm phức hợp cùng với các hoạt chất khác, do đó có tác dụng tổng hợp của các thành phần hoạt tính.

Các vấn đề được đề cập trong sử dụng, dược phẩm và phương pháp điều trị theo sáng chế đều được sử dụng tương đương, nếu không mâu thuẫn với nhau.

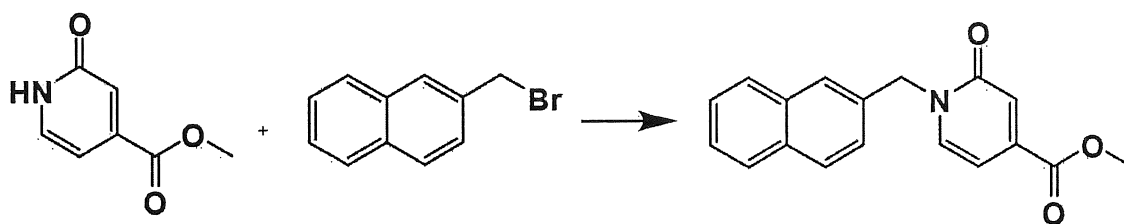
Theo sáng chế, các hợp chất được đại biểu diễn công thức I trên đây, đồng phân quang học của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng có thể ức chế chọn lọc HDAC6, do đó có hiệu quả tốt trong phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6.

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Hợp chất 1, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(naphtalen-2-ylmetyl)pyridin-2(1H)-on

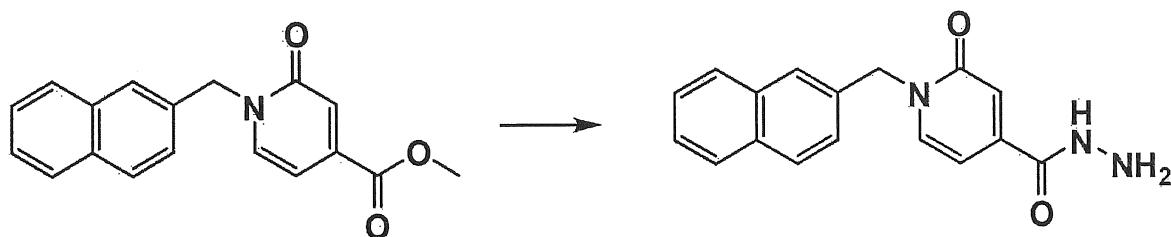
Bước 1: Tổng hợp metyl 1-(naphtalen-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat



Metyl 2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat (1,730 g, 11,297 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,678 g, 16,945 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(brommetyl)naphtalen (2,498 g, 11,297 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản

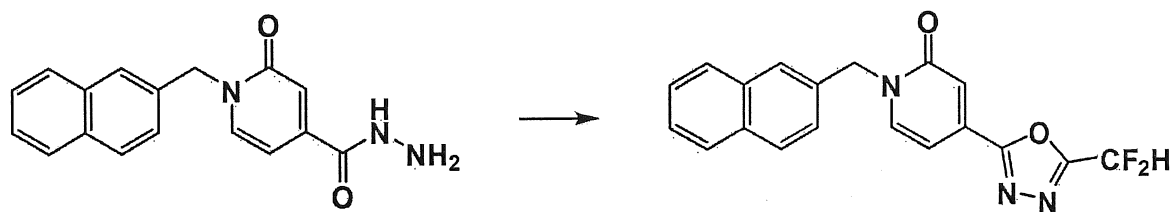
ứng, và quá trình chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,800 g, 84,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 1-(naphtalen-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbohydrazit



Metyl 1-(naphtalen-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat (0,560 g, 1,909 mmol) được tạo ra trong bước 1 và hydrazin monohydrat (1,856 ml, 38,184 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, tiếp đó phản ứng được hoàn tất bằng cách hạ thấp nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, sau đó sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần công đoạn tinh chế bổ sung (hợp chất mong muốn, 0,560 g, 100,0%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 1



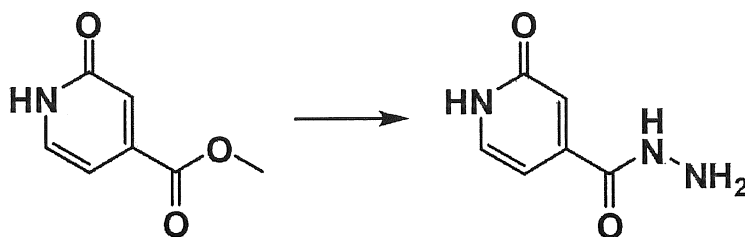
1-(naphtalen-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbohydrazit (0,500 g, 1,705 mmol) được tạo ra trong bước 2, 2,2-anhydrit difloaxetic (0,636 ml, 5,114 mmol) và imidazol (0,348 g, 5,114 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 ml) ở 45°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, tiếp đó phản ứng được hoàn tất bằng cách hạ thấp nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri

clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,440 g, 73,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H NMR) [400 MHz, CDCl_3 (CDCl_3 : etyl cloroaxetat)] δ 7,89 ~ 7,84 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,56 ~ 7,51 (m, 3H), 4,45 ~ 7,41 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,93 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H).; Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [LRMS (ES)] m/z 354,3 ($\text{M}^+ + 1$).

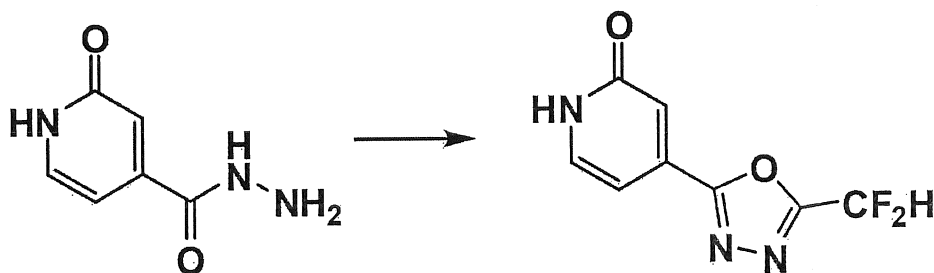
Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 2, 1-benzyl-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

Bước 1: Tổng hợp 2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbohydrazit



Metyl 2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat (1,000 g, 6,530 mmol) và hydrazin monohydrat (6,347 ml, 130,599 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, tiếp đó phản ứng được hoàn tất bằng cách hạ thấp nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,000 g, 100,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

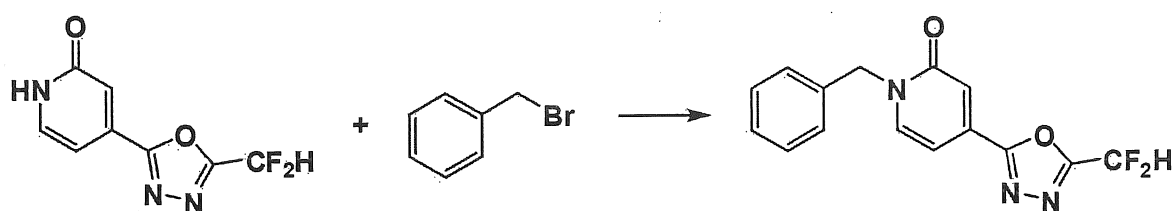
Bước 2: Tổng hợp 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbohydrazit (1,000 g, 6,530 mmol) được tạo ra trong

bước 1, 2,2-anhydrit difloaxetic (2,435 ml, 19,590 mmol) và imidazol (1,334 g, 19,590 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, tiếp đó phản ứng được hoàn tất bằng cách hạ thấp nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng hexan, tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,100 g, 79,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

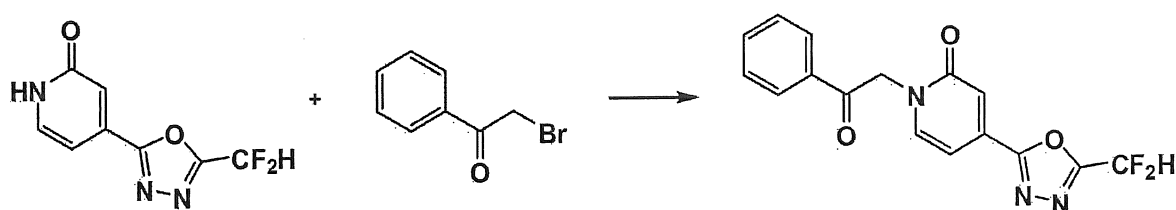
Bước 3: Tổng hợp hợp chất 2



4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được tạo ra trong bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. (Brommetyl)benzen (0,084 ml, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 56,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J = 7,1, 0,6 Hz, 1H), 7,40 ~ 7,30 (m, 6H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,20 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 304,3 (M⁺ + 1).

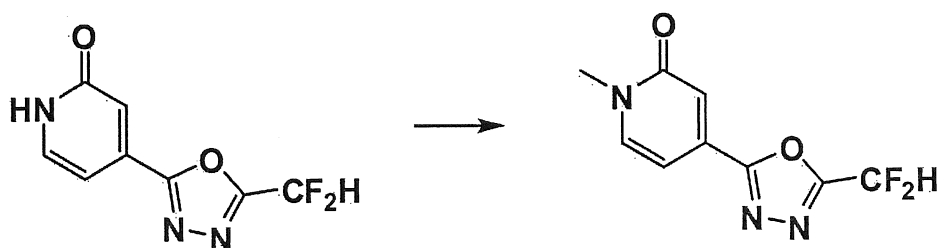
Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 3, 4-(5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-phenyletan-1-on (0,140 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 57,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,97 ~ 6,95 (m, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,46 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 332,4 (M⁺ + 1).

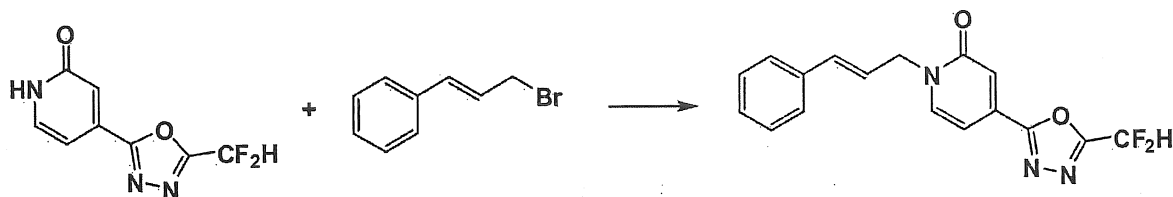
Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 4, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Iotmetan (0,044 ml, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 65,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,86 (dd, $J = 7,0, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 3,63 (s, 3H).; LRMS (ES) m/z 228,3 ($M^+ + 1$).

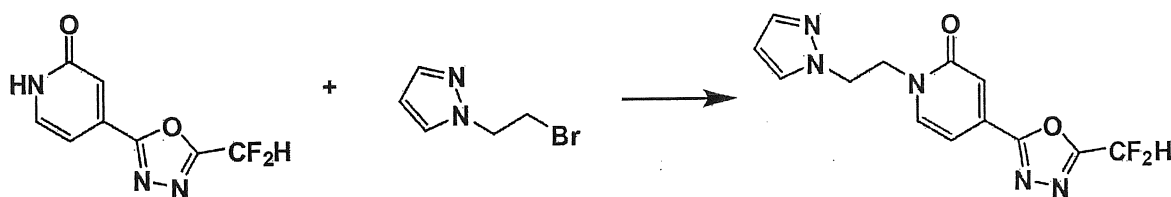
Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 5, 1-cinnamyl-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. (E)-(3-bromprop-1-en-1-yl)benzen (0,139 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 64,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,41 ~ 7,39 (m, 2H), 7,35 ~ 7,26 (m, 4H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,89 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 6,67 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 6,6, 1,0$ Hz, 2H).; LRMS (ES) m/z 330,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 6, 1-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

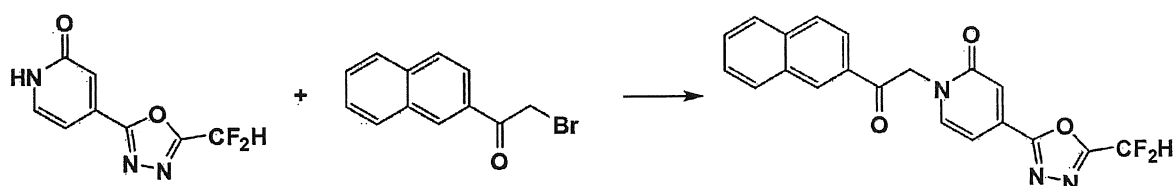


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được

hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(2-brometyl)-1H-pyrazol (0,123 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 48,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,92 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,62 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,2, 2,0 Hz, 1H), 4,58 ~ 4,54 (m, 2H), 4,51 ~ 4,47 (m, 2H).; LRMS (ES) m/z 366,1 (M⁺ + 1).

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 7, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-(naphthalen-2-yl)-2-oxoetyl)pyridin-2(1H)-on

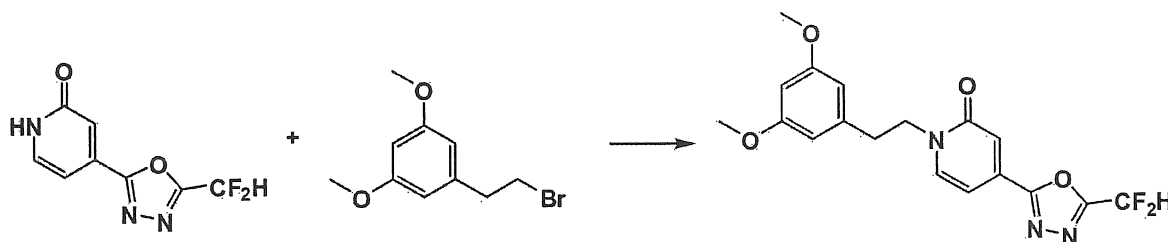


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(naphthalen-2-yl)etan-1-on (0,175 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 44,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,05 - 6,61 (m, 6H), 7,48 (dd, J = 7,1,

0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,9, 0,5$ Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,79 ~ 6,95 (m, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,60 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 382,4 ($M^+ + 1$).

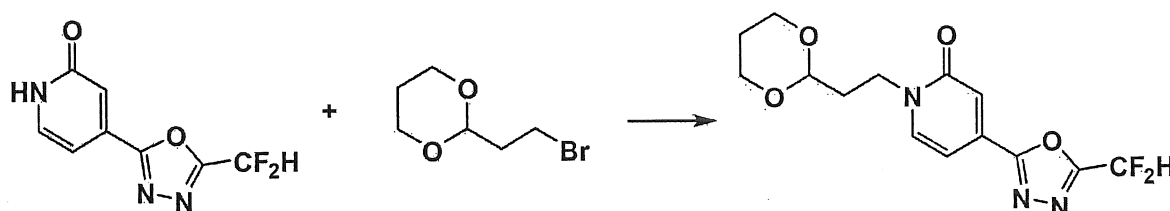
Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất 8, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(3,5-dimetoxyphenetyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(2-bromometyl)-3,5-dimetoxybenzen (0,173 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 28,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 6,74 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,37 (s, 6H).; LRMS (ES) m/z 392,3 ($M^+ + 1$).

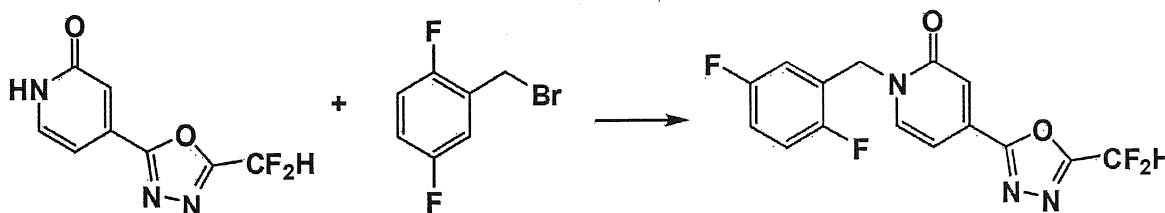
Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 9, 1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)etyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(2-brometyl)-1,3-dioxan (0,137 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 52,1%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,82 ~ 6,79 (m, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,31 (s, 2H), 4,41 (t, J = 108,0 Hz, 1H), 4,12 ~ 4,06 (m, 4H), 3,75 ~ 3,69 (m, 2H), 2,10 ~ 1,99 (m, 2H).; LRMS (ES) m/z 328,4 (M⁺ + 1).

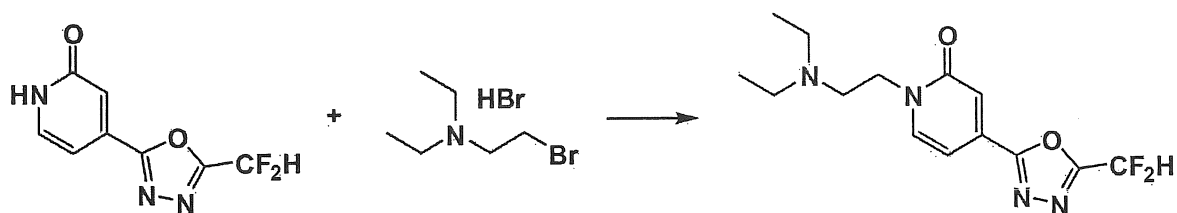
Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 10, 1-(2,5-diflobenzyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-(brommetyl)-1,4-diflobenzen (0,146 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 50,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 ~ 7,59 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 1,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,22 ~ 7,18 (m, 1H), 7,10 ~ 6,98 (m, 2H), 7,07 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,88 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 5,17 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 340,3 ($M^+ + 1$).

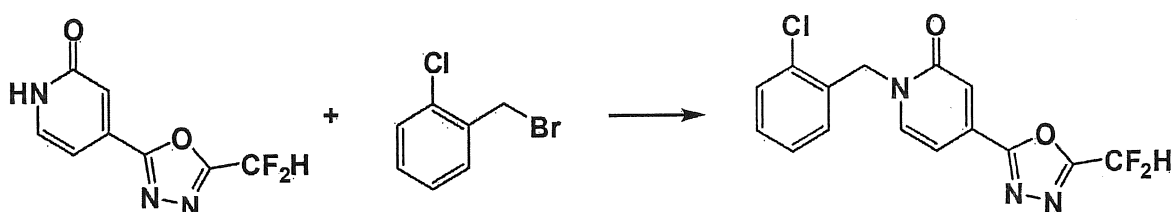
Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 11, 1-(2-(diethylamino)etyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-N,N-dietyletan-1-amin hydrobromua (0,184 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 75,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,82 ~ 6,80 (m, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 4,01 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,78 ~ 2,74 (m, 2H), 2,56 ~ 2,50 (m, 4H), 0,96 ~ 0,90 (m, 6H).; LRMS (ES) m/z 313,4 ($M^+ + 1$).

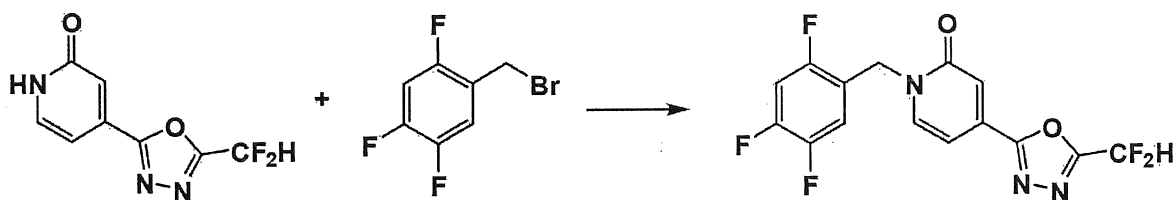
Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 12, 1-(2-clobenzyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(brommetyl)-2-clobenzen (0,145 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 69,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43 ~ 7,40 (m, 1H), 7,34 ~ 7,30 (m, 1H), 7,29 ~ 7,24 (m, 3H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,29 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 338,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 13, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2,4,5-triflobenzyl)pyridin-2(1H)-on

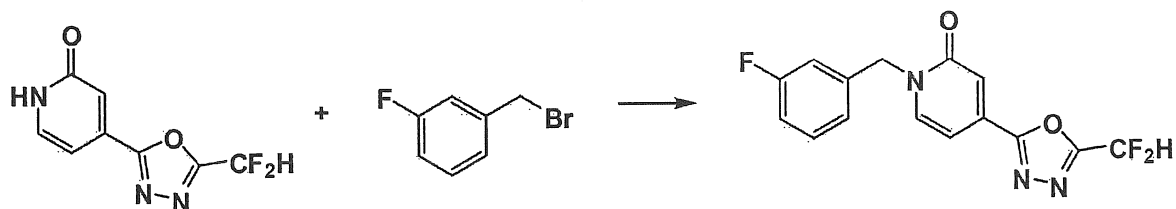


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(brommetyl)-2,4,5-triflobenzen (0,158 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 77,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48 ~ 7,42 (m, 1H), 7,29 ~

7,28 (m, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 7,03 ~ 6,96 (m, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,90 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 5,14 (s, 2H).; **LRMS** (ES) m/z 358,3 ($M^+ + 1$).

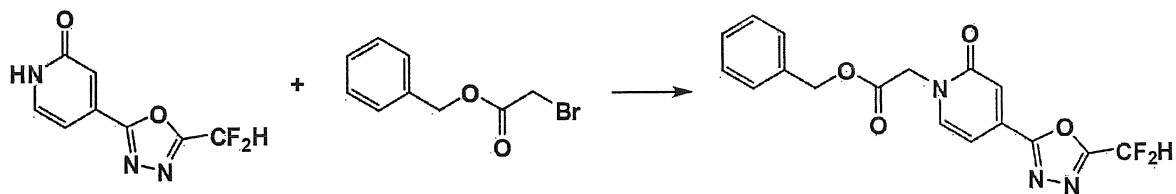
Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 14, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(3-flobenzyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(brommetyl)-3-flobenzen (0,133 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 66,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,38 ~ 7,32 (m, 2H), 7,13 ~ 7,11 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 7,06 ~ 7,03 (m, 2H), 6,94 (s, 0,5H), 6,90 (dd, $J = 13,4, 11,4$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 5,19 (s, 2H).; **LRMS** (ES) m/z 322,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 15, benzyl 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat

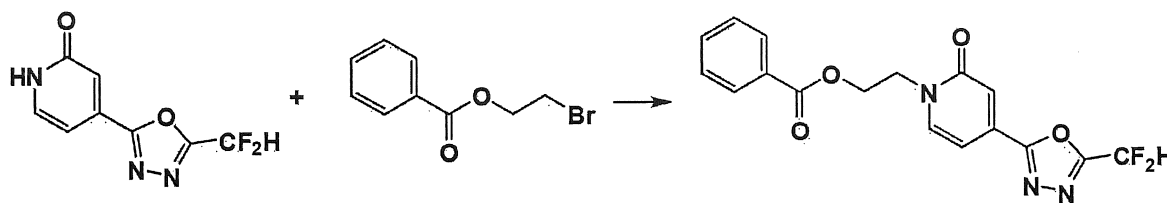


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g,

0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Benzyl 2-bromaxetat (0,161 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 59,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,47 ~ 7,31 (m, 5H), 7,30 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,92 (dd, $J = 9,2, 7,3$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 5,25 (s, 2H), 4,76 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 362,3 ($M^+ + 1$).

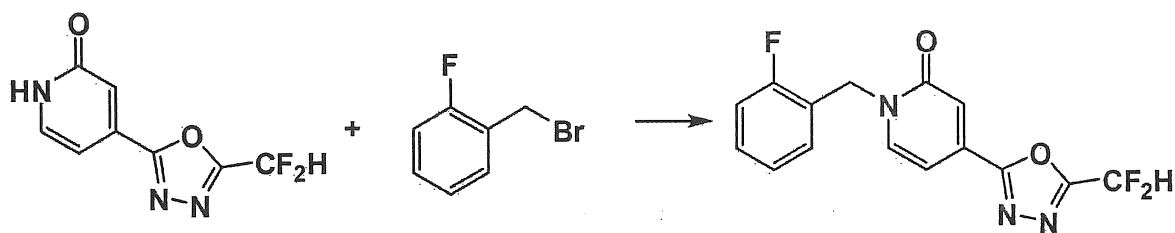
Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 16, 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)etyl benzoat



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brometyl benzoat (0,161 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 59,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (dd, $J = 5,3, 0,7$ Hz, 1H), 8,09 ~ 8,05 (m, 2H), 7,60 ~ 7,56 (m, 2H), 7,48 ~ 7,43 (m, 3H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 4,78 ~ 4,68 (m, 4H).; LRMS (ES) m/z 362,3 ($M^+ + 1$).

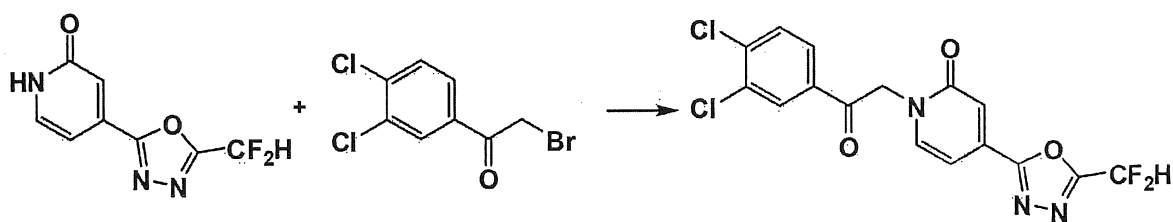
Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 17, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-flobenzyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(brommetyl)-2-flobenzen (0,133 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 66,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 ~ 7,59 (m, 1H), 7,51 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,37 ~ 7,34 (m, 1H), 7,28 ~ 7,27 (m, 1H), 7,18 ~ 7,08 (m, 2H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,86 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 0,25H), 5,18 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 322,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 18, 1-(2-(3,4-diclophenyl)-2-oxoetyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

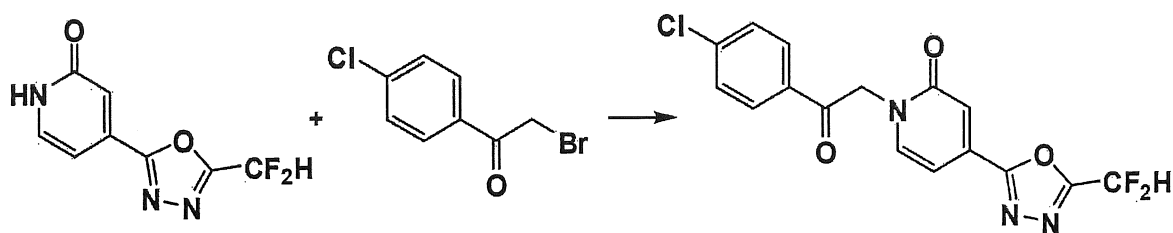


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong

30 phút. 2-brom-1-(3,4-diclophenyl)etan-1-on (0,189 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 42,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 ~ 8,12 (m, 1H), 7,90 ~ 7,86 (m, 1H), 7,65 ~ 7,61 (m, 1H), 7,45 ~ 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,32 (s, 2H).; **LRMS** (ES) m/z 400,3 ($\text{M}^+ + 1$).

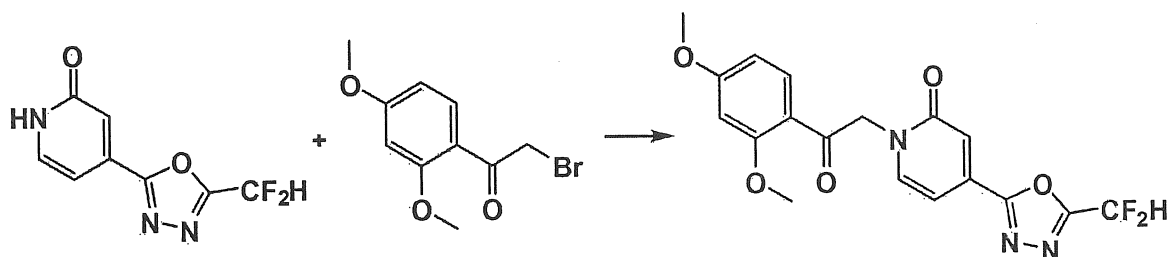
Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 19, 1-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(4-clophenyl)etan-1-on (0,164 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 58,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 ~ 7,97 (m, 2H), 7,54 ~ 7,51 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,97 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,95 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H).; **LRMS** (ES) m/z 366,3 ($\text{M}^+ + 1$).

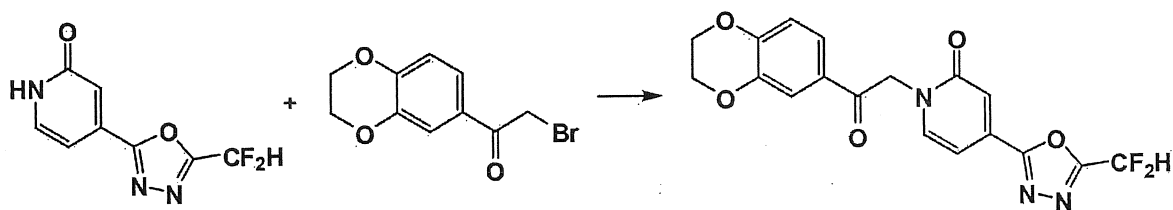
Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 20, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-(2,4-dimetoxyphenyl)-2-oxoetyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(2,4-dimetoxyphenyl)etan-1-on (0,182 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 59,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,1, 0,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,91 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 6,60 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).; LRMS (ES) m/z 392,4 (M⁺ + 1).

Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 21, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on

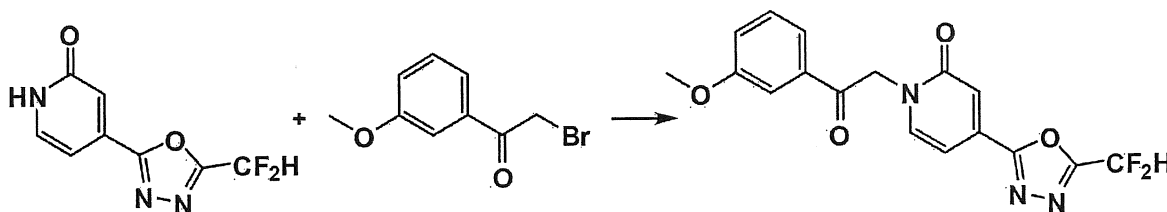


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028

g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 6-(brommetyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin (0,181 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 49,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,95 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,93 (s, 0,5H), 6,91 ~ 6,88 (m, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 5,36 (s, 2H), 4,47 ~ 4,43 (m, 2H), 4,14 ~ 4,10 (m, 2H).; LRMS (ES) m/z 390,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 22, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-(3-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)pyridin-2(1H)-on

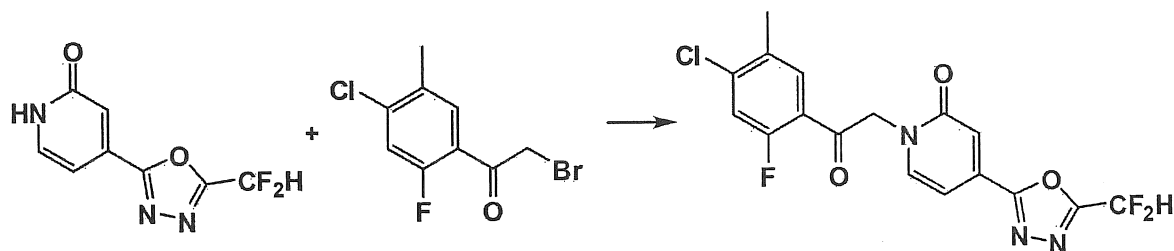


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(3-metoxyphenyl)etan-1-on (0,161 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 59,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,3, 2,6$

Hz, 1H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,93 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).; **LRMS** (ES) m/z 362,4 ($M^+ + 1$).

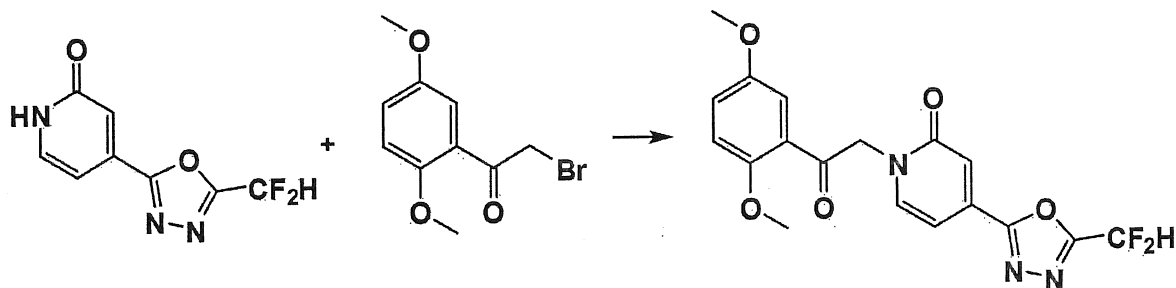
Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 23, 1-(2-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)-2-oxoetyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)etan-1-on (0,187 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 58,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 1H), 7,32 ~ 7,26 (m, 2H), 7,08 (s, 0,25H), 6,95 (s, 0,5H), 6,94 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,31 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). ; **LRMS** (ES) m/z 398,3 ($M^+ + 1$).

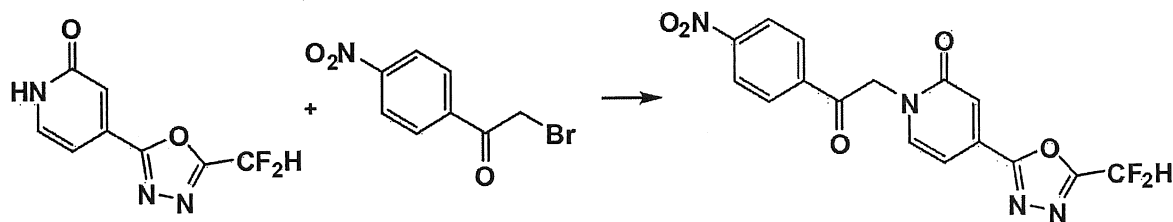
Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 24, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-(2,5-dimetoxyphenyl)-2-oxoetyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(2,5-dimetoxyphenyl)etan-1-on (0,182 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g, 70,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,96 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,91 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,38 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). ; LRMS (ES) m/z 392,3 (M⁺ + 1).

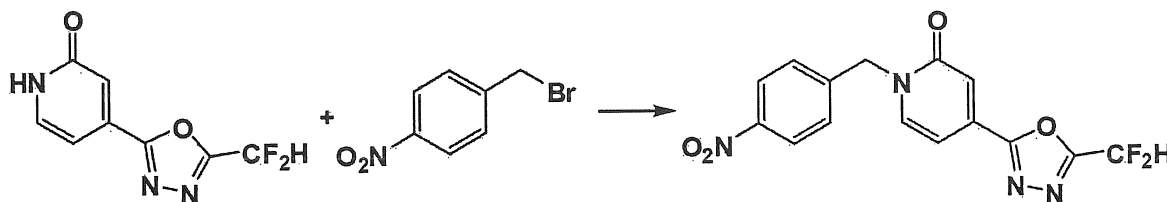
Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 25, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoetyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(4-nitrophenyl)etan-1-on (0,172 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 45,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 ~ 8,32 (m, 2H), 8,28 ~ 8,13 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 0,25H), 7,01 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 0,5H), 6,83 (s, 0,25H), 5,29 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 377,3 ($M^+ + 1$).

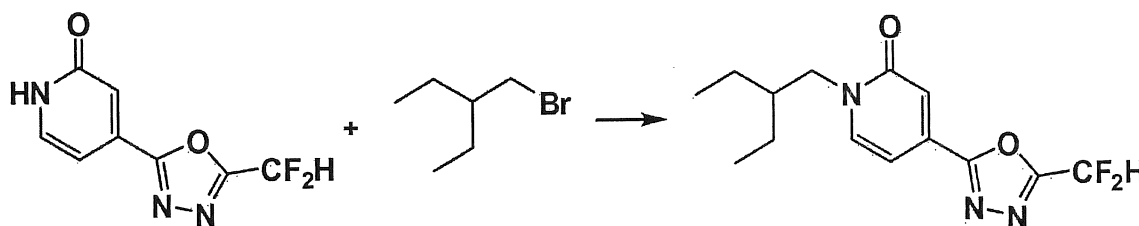
Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 26, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(4-nitrobenzyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-(brommetyl)-4-nitrobenzen (0,152 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 61,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 ~ 8,20 (m, 2H), 7,53 ~ 7,46 (m, 3H), 7,34 ~ 7,28 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,94 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 0,25H), 5,29 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 349,3 ($M^+ + 1$).

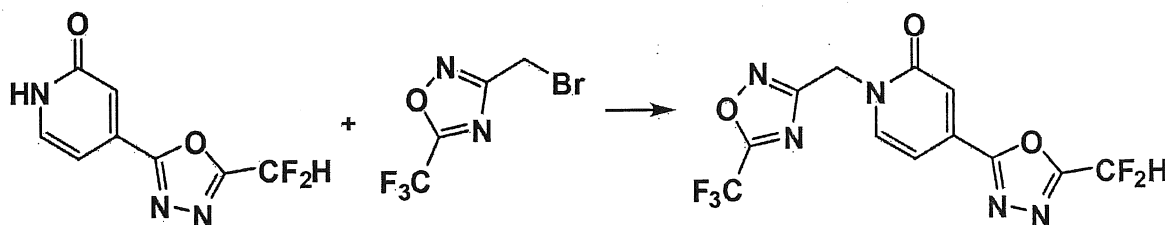
Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất 27, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-etylbutyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 3-(brommetyl)pentan (0,116 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 64,5%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (dd, J = 7,1, 0,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,5H), 6,84 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 3,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,88 ~ 1,85 (m, 1H), 1,40 ~ 1,33 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 6H).; LRMS (ES) m/z 298,4 (M⁺ + 1).

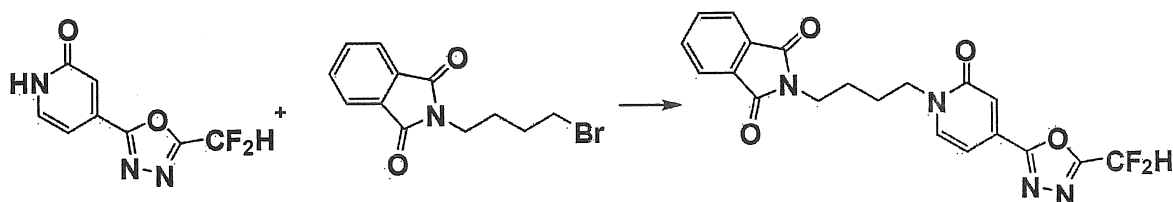
Ví dụ 28: Tổng hợp hợp chất 28, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-((5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 3-(brommetyl)-5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol (0,163 g, 0,704 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 70,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,99 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,94 (s, 0,5H), 6,82 (s, 0,25H), 5,40 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 364,3 ($M^+ + 1$).

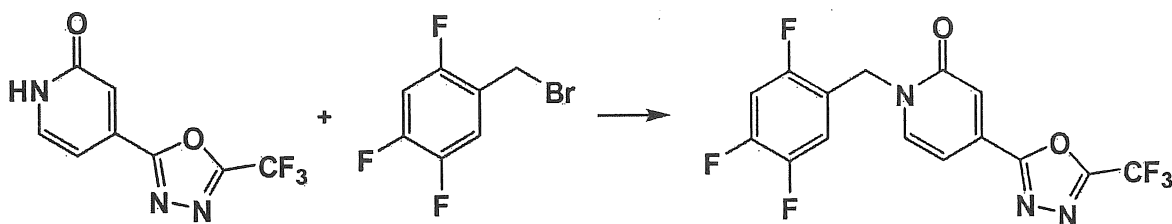
Ví dụ 29: Tổng hợp hợp chất 29, 2-(4-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)butyl)isoindolin-1,3-dion



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-(4-brombutyl)isoindolin-1,3-dion (0,172 g, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 34,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 ~ 7,82 (m, 2H), 7,72 ~ 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,87 ~ 1,75 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 415,5 ($M^+ + 1$).

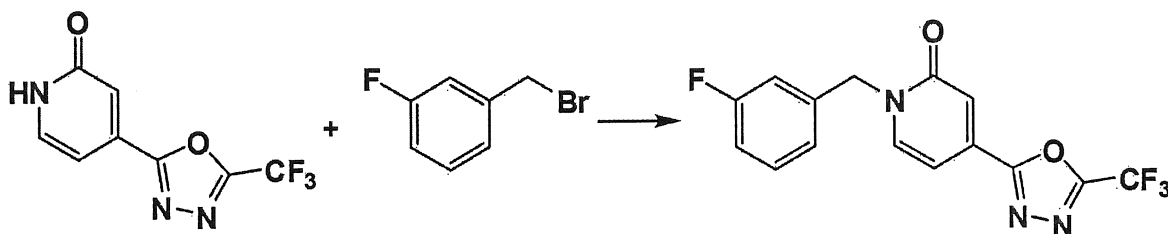
Ví dụ 30: Tổng hợp hợp chất 30, 1-(2,4,5-triflobenzyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-(bromometyl)-2,4,5-triflobenzen (0,127 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 17,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (dd, J = 7,2, 0,7 Hz, 1H), 7,46 ~ 7,40 (m, 1H), 7,27 ~ 7,26 (m, 1H), 6,98 (td, J = 9,6, 6,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 376,4 (M⁺ + 1).

Ví dụ 31: Tổng hợp hợp chất 31, 1-(3-flobenzyl)-4-(5-(trifluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

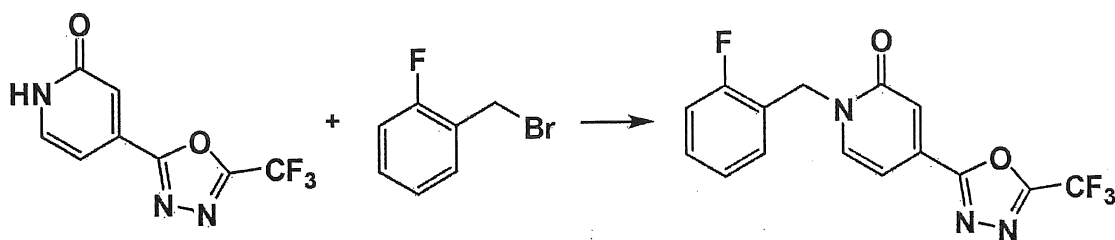


4-(5-(trifluorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-(bromometyl)-3-flobenzen (0,106 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 27,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 1H), 7,36 ~ 7,30 (m, 2H), 7,11 ~ 7,09 (m, 1H), 7,02 ~ 7,00 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 340,4 ($M^+ + 1$).

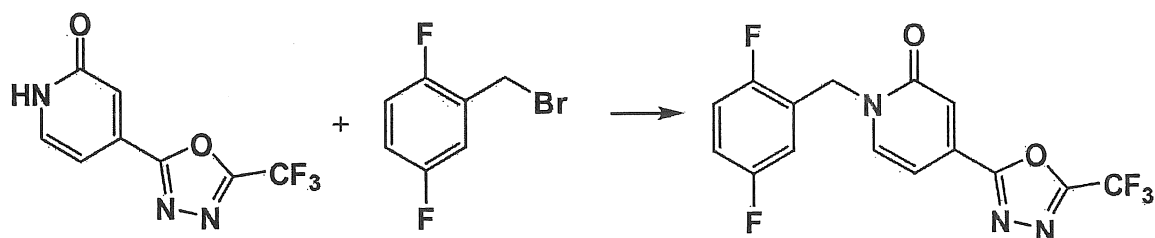
Ví dụ 32: Tổng hợp hợp chất 32, 1-(2-flobenzyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-(brommetyl)-2-flobenzen (0,106 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,047 g, 32,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,48 (td, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,35 ~ 7,29 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,16 ~ 7,06 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 340,3 ($M^+ + 1$).

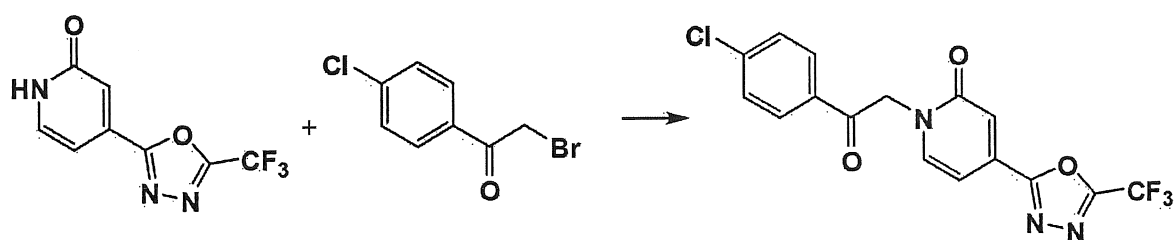
Ví dụ 33: Tổng hợp hợp chất 33, 1-(2,5-diflobenzyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-(brommetyl)-1,4-diflobenzen (0,116 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 32,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 ~ 7,26 (m, 1H), 7,21 ~ 7,17 (m, 1H), 7,09 ~ 6,87 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 0,9 Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 358,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 34: Tổng hợp hợp chất 34, 1-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

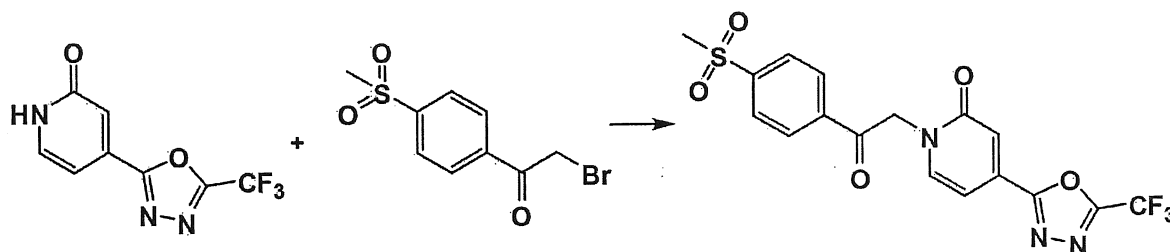


4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g,

0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-brom-1-(4-clophenyl)etan-1-on (0,131 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,088 g, 53,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 384,3 (M⁺ + 1).

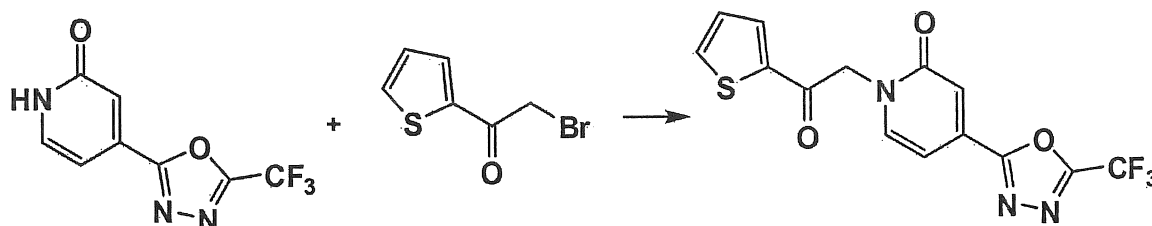
Ví dụ 35: Tổng hợp hợp chất 35, 1-(2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-2-oxoetyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-brom-1-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etan-1-on (0,156 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,084 g, 45,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,11 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 428,3 ($M^+ + 1$).

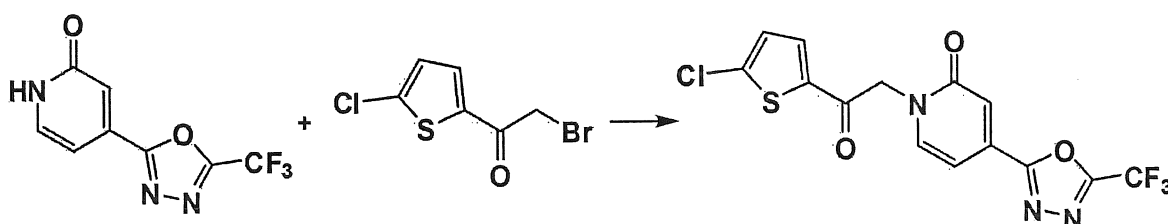
Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất 36, 1-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)etyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C , và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-brom-1-(thiophen-2-yl)etan-1-on (0,115 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,118 g, 76,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (dd, $J = 3,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 5,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,27 ~ 7,26 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,9, 3,9$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 356,3 ($M^+ + 1$).

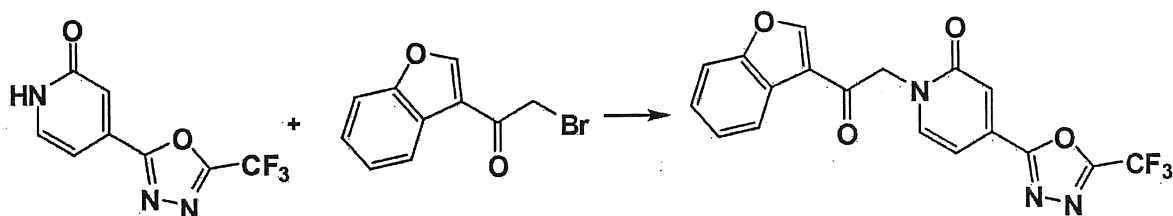
Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất 37, 1-(2-(5-clothiophen-2-yl)-2-oxoetyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-brom-1-(5-clothiophen-2-yl)etan-1-on (0,135 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,088 g, 52,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 390,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 38: Tổng hợp hợp chất 38, 1-(2-(benzofuran-3-yl)-2-oxoetyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



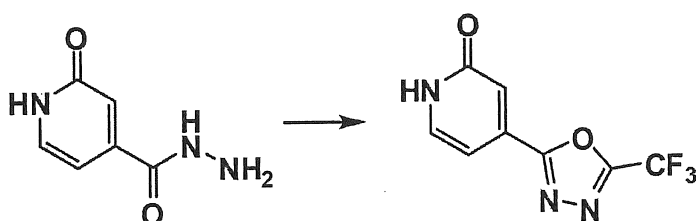
4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-(benzofuran-3-yl)-2-brometan-1-on (0,134 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, tiếp đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất

mong muốn (0,074 g, 43,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,44 ~ 7,36 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 390,4 ($M^+ + 1$).

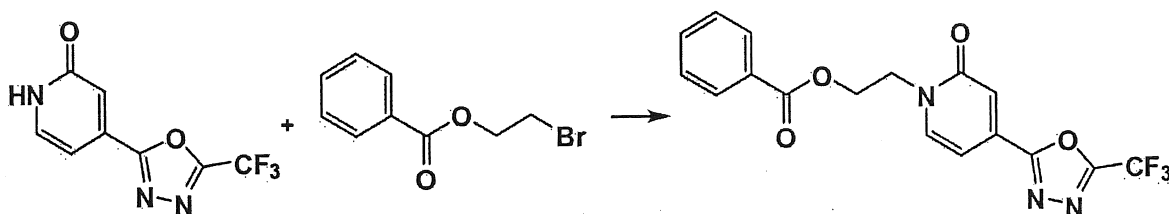
Ví dụ 39: Tổng hợp hợp chất 39, 2-(2-oxo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-1(2H)-yl)etyl benzoat

Bước 1: Tổng hợp 4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbohydrazit (10,000 g, 65,300 mmol), anhydrit trifloaxetic (27,670 ml, 195,899 mmol) và imidazol (13,336 g, 195,899 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở 45°C , sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, tiếp đó phản ứng được hoàn tất bằng cách hạ thấp nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng. Nước (20 ml) được rót vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy, sau đó chất rắn kết tủa được lọc, rồi được rửa bằng nước, tiếp đó được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (6,500 g, 43,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 39

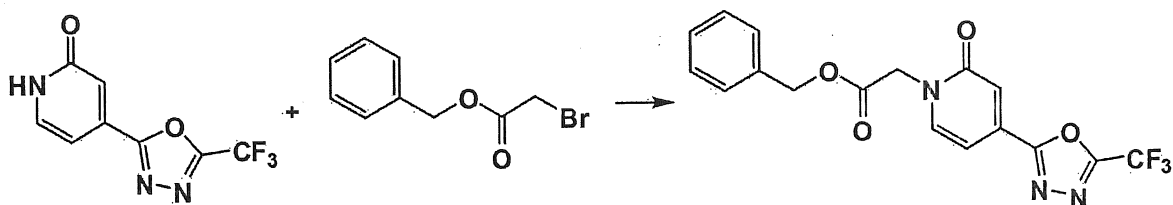


4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được tạo ra trong bước 1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brometyl benzoat (0,149 g, 0,649 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 30,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 ~ 7,97 (m, 1H), 7,78 ~ 7,60 (m, 1H), 7,59 ~ 7,45 (m, 4H), 7,30 ~ 7,28 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,72 ~ 4,70 (m, 2H), 4,41 ~ 4,39 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 380,4 ($M^+ + 1$).

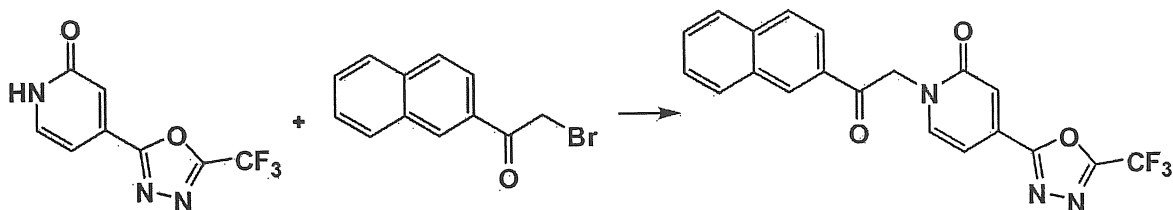
Ví dụ 40: Tổng hợp hợp chất 40, benzyl 2-(2-oxo-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-1(2H)-yl)axetat



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Benzyl 2-bromaxetat (0,149 g, 0,649 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 67,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 1H), 7,41 ~ 7,32 (m, 5H), 7,29 ~ 7,28 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 380,4 ($M^+ + 1$).

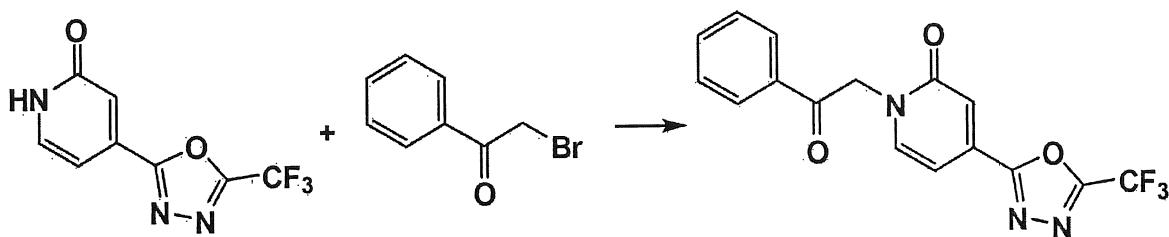
Ví dụ 41: Tổng hợp hợp chất 41, 1-(2-(naphthalen-2-yl)-2-oxoetyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-(naphthalen-2-yl)etan-1-on (0,162 g, 0,649 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 69,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,08 ~ 7,85 (m, 4H), 7,70 ~ 7,59 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H).; LRMS (ES) m/z 400,4 ($\text{M}^+ + 1$).

Ví dụ 42: Tổng hợp hợp chất 42, 1-(2-oxo-2-phenylethyl)-4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

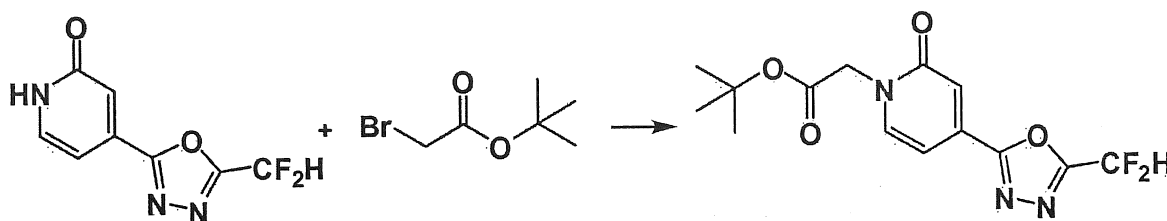


4-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 2-brom-1-phenyletan-1-on (0,129 g, 0,649 mmol) được bổ sung 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 với etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 66,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 ~ 8,03 (m, 2H), 7,70 ~ 7,65 (m, 1H), 7,57 ~ 7,52 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,9, 0,6$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H).; **LRMS** (ES) m/z 350,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 43: Tổng hợp hợp chất 43, tert-butyl 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat

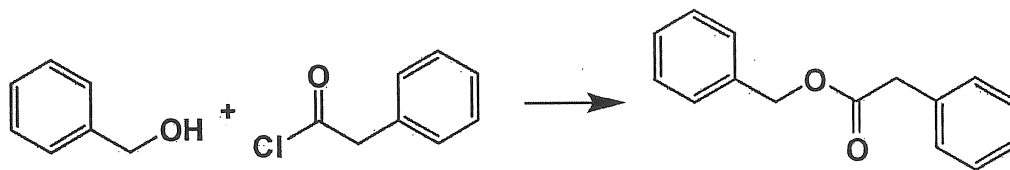


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (1,000 g, 4,692 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,281 g, 7,038 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 giờ. Tert-butyl 2-bromaxetat (1,007 g, 5,161 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (1,300 g, 84,7%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (dd, $J = 7,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,31 ~ 7,30 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,91 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 4,62 (s, 2H), 1,51 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 328,4 ($M^+ + 1$).

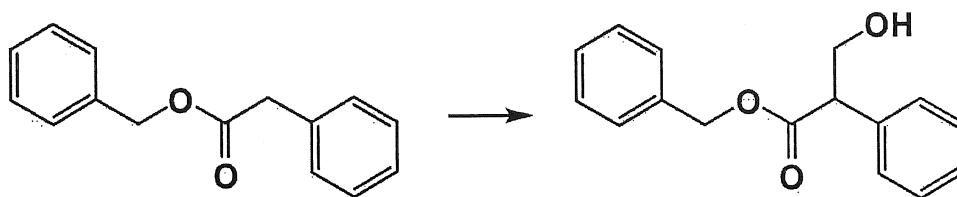
Ví dụ 44: Tổng hợp hợp chất 44, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(3-(1,1-dioxidothiomorpholin)-3-oxo-2-phenylpropyl)pyridin-2(1H)-on

Bước 1: Tổng hợp benzyl 2-phenylaxetat



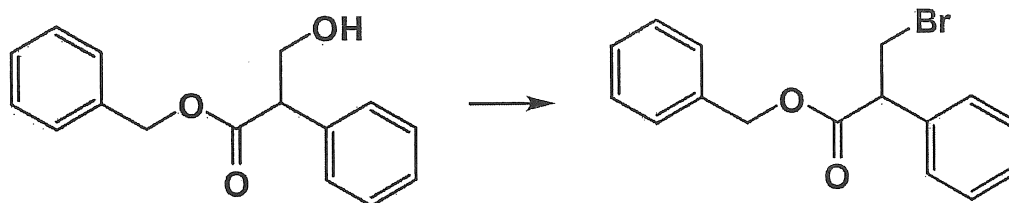
Phenylmetanol (3,000 g, 27,742 mmol), 2-phenylaxetyl clorua (4,289 g, 27,742 mmol) và trietylamin (4,253 ml, 30,516 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (4,400 g, 70,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp benzyl 3-hydroxy-2-phenylpropanoat



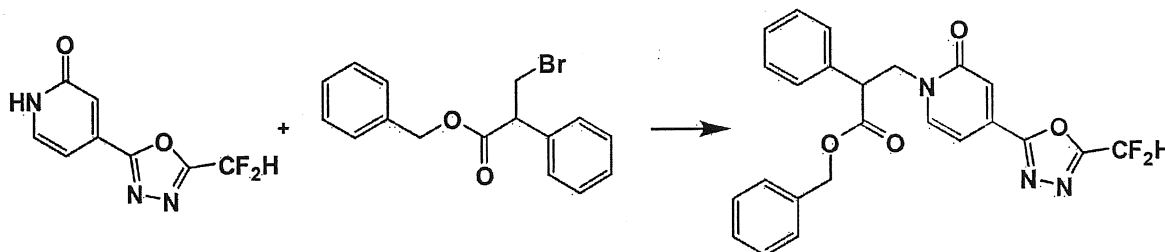
Benzyl 2-phenylaxetat (5,300 g, 23,422 mmol) được tạo ra trong bước 1, formaldehit (0,774 g, 25,765 mmol) và kali cacbonat (3,561 g, 25,765 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-30%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (3,400 g, 56,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp benzyl 3-brom-2-phenylpropanoat



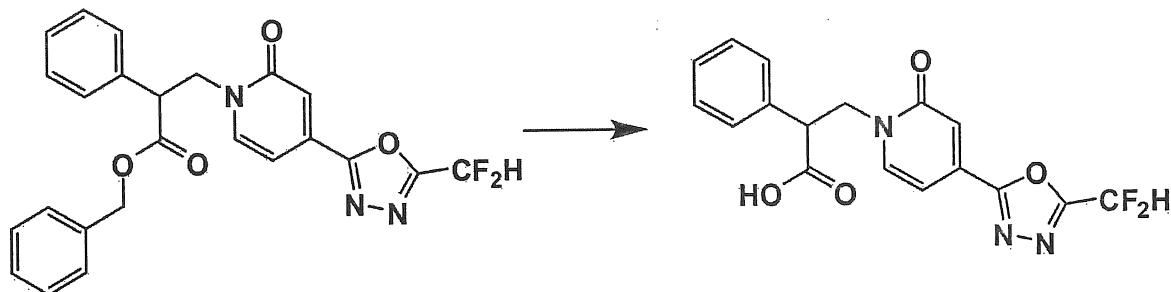
Benzyl 3-hydroxy-2-phenylpropanoat (2,000 g, 7,803 mmol) được tạo ra trong bước 2, carbon tetrabromua (3,364 g, 10,144 mmol) và triphenylphosphin (2,661 g, 10,144 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được rót vào hỗn hợp phản ứng, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-10%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,000 g, 80,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp benzyl 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-2-phenylpropanoat



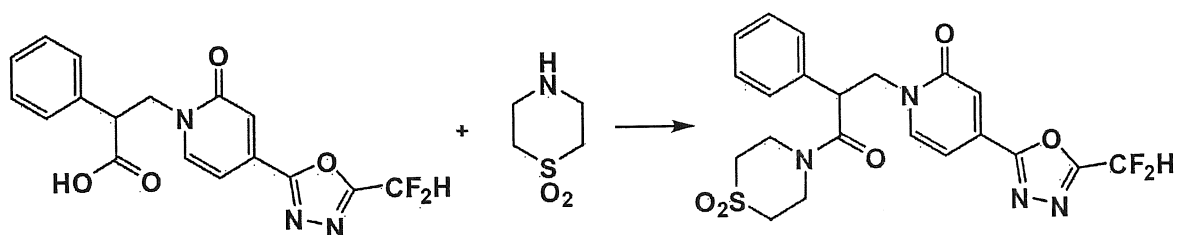
4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (1,100 g, 5,161 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,310 g, 7,741 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Benzyl 3-brom-2-phenylpropanoat (1,977 g, 6,193 mmol) được tạo ra trong bước 3 được bổ sung 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 với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,500 g, 21,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp axit 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-2-phenylpropanoic



Benzyl 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-2-phenylpropanoat (0,500 g, 1,108 mmol) được tạo ra trong bước 4 được hòa tan trong metanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó 10%-Pd/C (0,05 mg) được bổ sung từ từ, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ với sự hiện diện của bột hydro được gắn vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xe-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 thu được được sử dụng ngay mà không cần công đoạn tinh chế bổ sung (hợp chất mong muốn, 0,400 g, 100,0%, dầu không màu).

Bước 6: Tổng hợp hợp chất 44

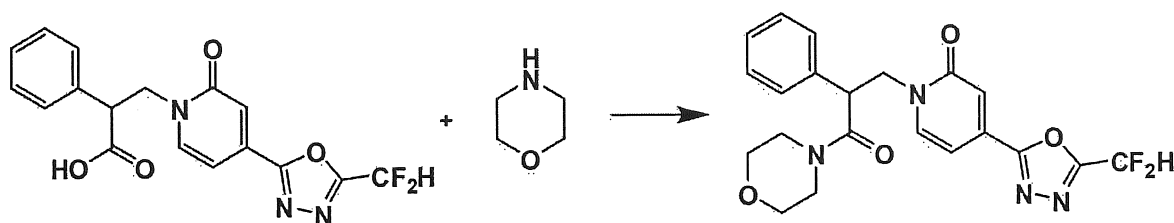


Axit 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-2-phenylpropanoic (0,290 g, 0,803 mmol) được tạo ra trong bước 5, thiomorpholin 1,1-dioxit (0,163 g, 1,204 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,217 g, 1,605 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (EDC-HCl, 0,308 g, 1,605 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,559 ml, 3,211 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 với diclometan. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế

bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 52,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 ~ 7,37 (m, 4H), 7,30 ~ 7,28 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,81 (s, 0,25H), 6,69 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,67 ~ 4,64 (m, 1H), 4,56 ~ 4,47 (m, 2H), 4,20 (dd, $J = 12,8, 5,9$ Hz, 1H), 3,89 ~ 3,80 (m, 1H), 3,70 ~ 3,61 (m, 2H), 2,96 ~ 2,87 (m, 2H), 2,64 ~ 2,59 (m, 1H), 2,01 ~ 1,93 (m, 1H). ; **LRMS** (ES) m/z 479,4 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 45: Tổng hợp hợp chất 45, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(3-morpholino-3-oxo-2-phenylpropyl)pyridin-2(1H)-on

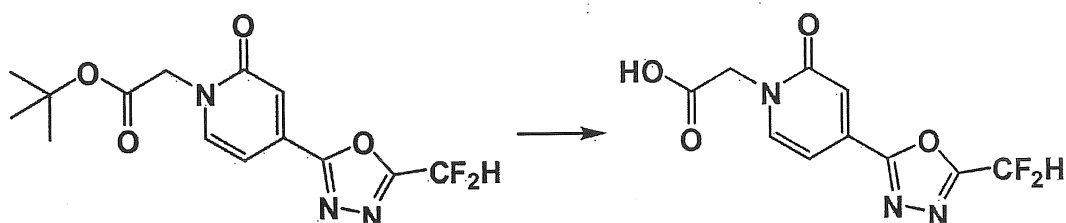


Axit 3-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-2-phenylpropanoic (0,290 g, 0,803 mmol), morpholin (0,104 ml, 1,204 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,217 g, 1,605 mmol), 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (EDC-HCl, 0,308 g, 1,605 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,559 ml, 3,211 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 với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-70%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 23,2%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 1H), 7,39 ~ 7,30 (m, 5H), 7,26 (dd, $J = 1,9, 0,5$ Hz, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,80 (s, 0,25H), 6,70 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,57 ~ 4,48 (m, 2H), 4,24 (dd, $J = 11,6, 4,5$ Hz, 1H), 3,80 ~ 3,75 (m, 1H), 3,62 ~ 3,61 (m, 1H), 3,54 ~ 3,42 (m, 3H), 3,40 ~ 3,30 (m, 1H), 3,22 ~ 3,20 (m, 1H), 3,06 ~ 3,03 (m, 1H).; **LRMS** (ES) m/z 431,4 ($M^+ + 1$).

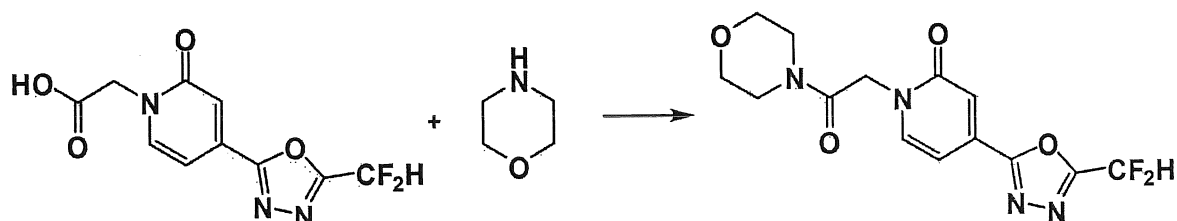
Ví dụ 46: Tổng hợp hợp chất 46, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-morpholino-2-oxoetyl)pyridin-2(1H)-on

Bước 1: Tổng hợp axit 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetic



Tert-butyl 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat (1,300 g, 3,972 mmol) và axit trifloaxetic (6,083 ml, 79,440 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 sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần công đoạn tinh chế bổ sung (hợp chất mong muốn, 1,000 g, 92,8%, dầu không màu).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 46

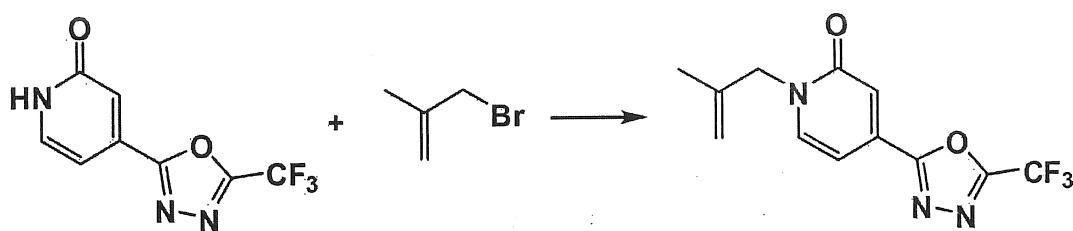


Axit 2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetic (0,160 g, 0,590 mmol) được tạo ra trong bước 1, morpholin (0,077 ml, 0,885 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 0,159 g, 1,180 mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (EDC-HCl, 0,226 g, 1,180 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,411 ml, 2,360 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 với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng natri sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó 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 = 0-70%), và được cô đặc để thu được

hợp chất mong muốn (0,100 g, 49,8%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dd, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,28 ~ 7,26 (m, 1H), 7,07 (s, 0,25H), 6,94 (s, 0,5H), 6,91 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 6,81 (s, 0,25H), 4,80 (s, 2H), 3,78 ~ 3,70 (m, 4H), 3,66 ~ 3,62 (m, 4H).; LRMS (ES) m/z 341,3 ($M^+ + 1$).

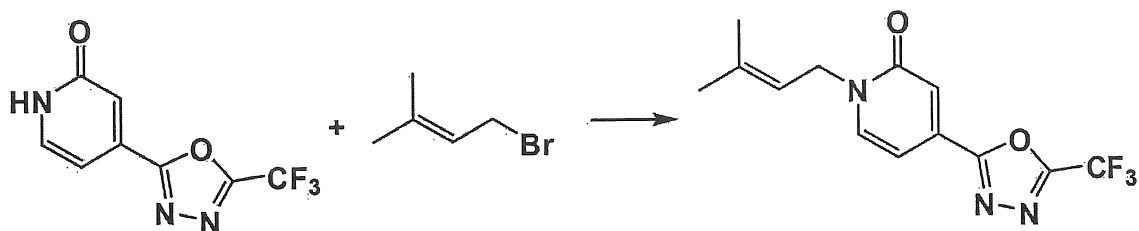
Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất 47, 1-(2-metylallyl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C , và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 3-brom-2-metylprop-1-en (0,076 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 57,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 1,76 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 286,3 ($M^+ + 1$).

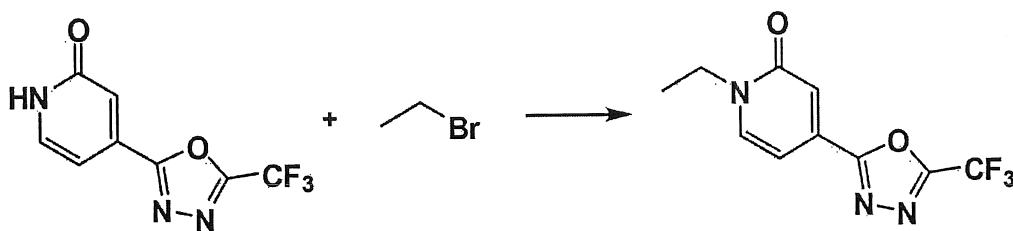
Ví dụ 48: Tổng hợp hợp chất 48, 1-(3-metylbut-2-en-1-yl)-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-brom-3-metylbut-2-en (0,084 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 69,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (dd, J = 7,1, 0,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,0, 0,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,33 ~ 5,28 (m, 1H), 4,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,80 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 300,3 (M⁺ + 1).

Ví dụ 49: Tổng hợp hợp chất 49, 1-etyl-4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

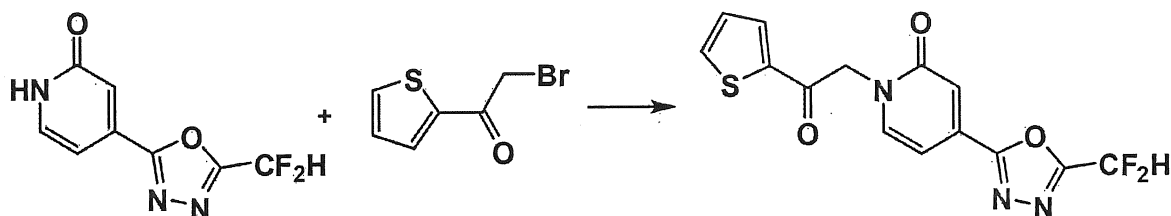


4-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,433 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml), sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,026 g, 0,649 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở 0°C, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Brometan (0,061 g, 0,562 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục 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 thu được, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; hexan/etyl axetat = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 19,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 260,2 ($M^+ + 1$).

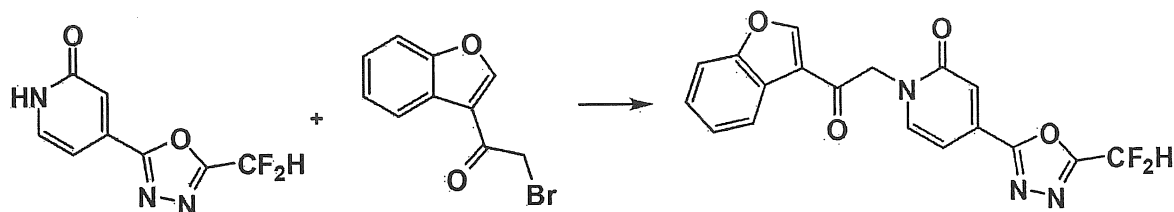
Ví dụ 50: Tổng hợp hợp chất 50, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)etyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-brom-1-(thiophen-2-yl)etan-1-on (0,125 g, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng 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 thu được, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 69,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (dd, J = 3,8, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,8, 4,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 338,3 ($M^+ + 1$).

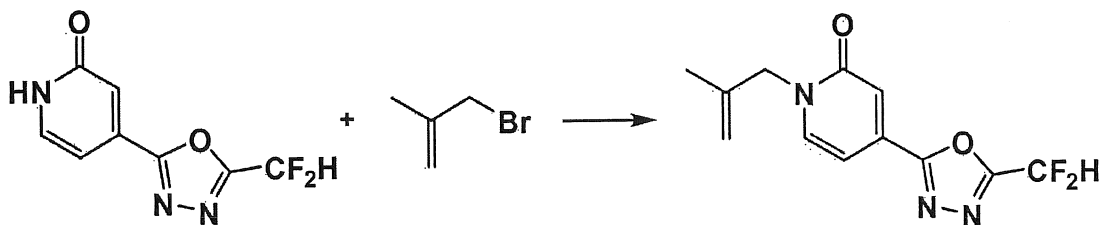
Ví dụ 51: Tổng hợp hợp chất 51, 1-(2-(benzofuran-3-yl)-2-oxoethyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-(benzofuran-3-yl)-2-brometan-1-on (0,146 g, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng 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 thu được, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,085 g, 48,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,17 ~ 8,15 (m, 1H), 7,57 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,44 ~ 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 372,4 (M⁺ + 1).

Ví dụ 52: Tổng hợp hợp chất 52, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-metylallyl)pyridin-2(1H)-on

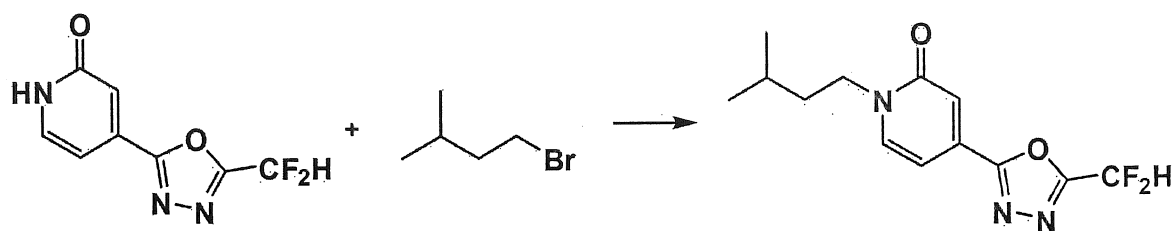


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong

10 phút. 3-brom-2-metylprop-1-en (0,061 ml, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng 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 thu được, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 53,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 1,72 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 268,4 ($M^+ + 1$).

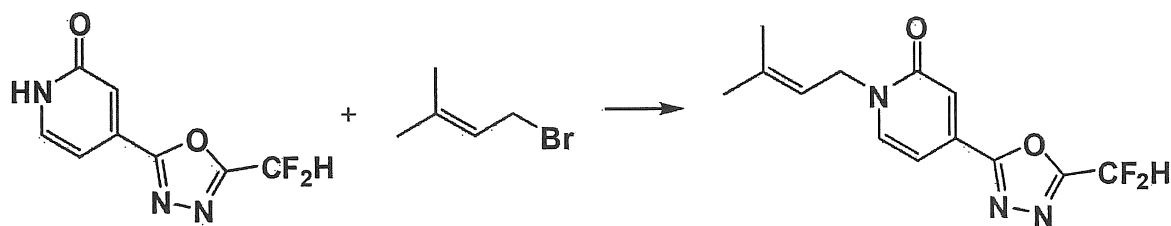
Ví dụ 53: Tổng hợp hợp chất 53, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-oxo-2-(thiophen-2-yl)etyl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-brom-3-metylbutan (0,073 ml, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng 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 thu được, và quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,035 g, 26,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 2H), 1,67 ~ 1,63 (m, 3H), 0,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); LRMS (ES) m/z 284,4 ($M^+ + 1$).

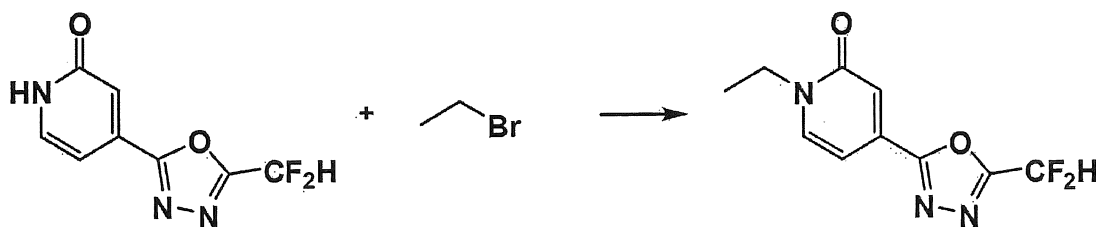
Ví dụ 54: Tổng hợp hợp chất 54, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(3-metylbut-2-en-1-yl)pyridin-2(1H)-on



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 1-brom-3-metylbut-2-en (0,091 g, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 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 với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 19,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,35 ~ 5,18 (m, 1H), 4,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,78 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 282,4 (M⁺ + 1).

Ví dụ 55: Tổng hợp hợp chất 55, 4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-etylpyridin-2(1H)-on

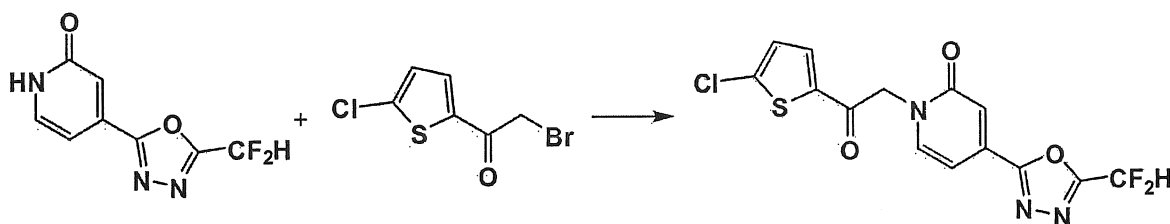


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Brometan (0,066 g, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 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 với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,011 g, 9,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 51,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 242,3 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 56: Tổng hợp hợp chất 56, 1-(2-(5-clothiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on

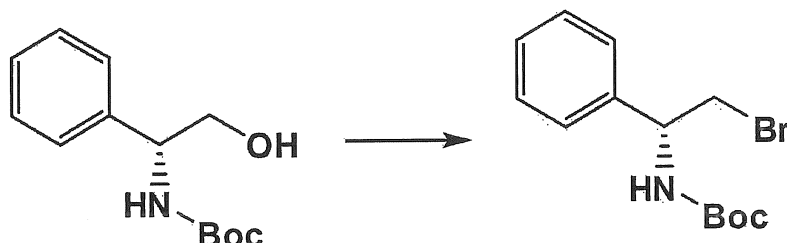


4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,100 g, 0,469 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C , sau đó hydrogenat natri (60,00%, 0,028 g, 0,704 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. 2-brom-1-(5-clothiophen-2-yl)etan-1-on (0,146 g, 0,610 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 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 với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-100%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,035 g, 20,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,93 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 372,3 ($M^+ + 1$).

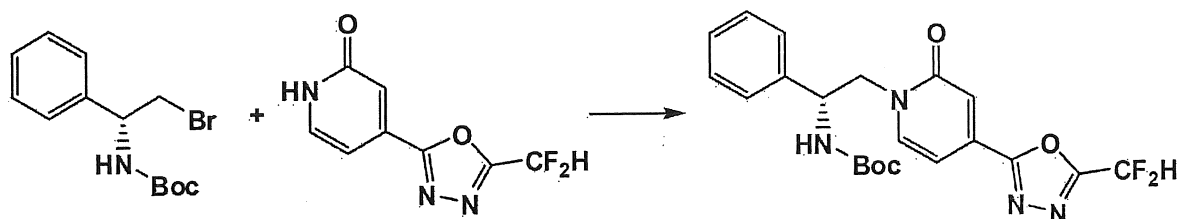
Ví dụ 57: Tổng hợp hợp chất 57, (R)-N-(2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-1-phenyletyl)morpholin-4-carboxamit

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-brom-1-phenyletyl)carbamat



Tert-butyl (R)-(2-hydroxy-1-phenyletyl)carbamate (1,000 g, 4,214 mmol), carbon tetrabromua (2,096 g, 6,321 mmol) và triphenylphosphin (1,658 g, 6,321 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 ml) ở 0°C, sau đó dung dịch thu được 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 với diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, tiếp đó được khử nước bằng magie sunfat khan, rồi được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, 2cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,620 g, 49,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

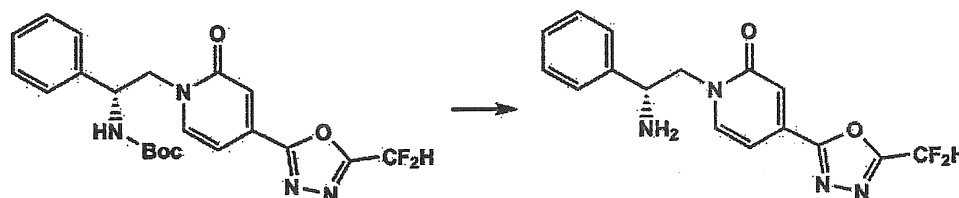
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-1-phenyletyl)carbamate



4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,484 g, 2,272 mmol) và hydrogenat natri (60,00%, 0,091 g, 2,272 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 0°C, sau đó tert-butyl (R)-(2-brom-1-phenyletyl)carbamate (0,620 g, 2,065 mmol) được tạo ra trong bước 1 được bổ sung 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 sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 50-

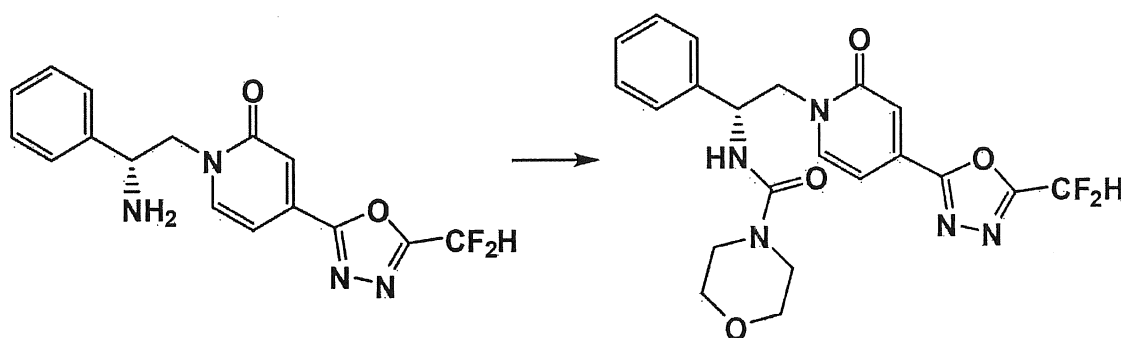
100%, dung dịch metanol/diclometan = 5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,170 g, 19,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp (R)-1-(2-amino-2-phenyletyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on



Tert-butyl (R)-(2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-1-phenyletyl)carbamate (0,170 g, 0,393 mmol) được tạo ra trong bước 2 và axit trifloaxetic (0,301 ml, 3,931 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 với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được sử dụng ngay mà không cần công đoạn tinh chế bổ sung (0,095 g, 72,7%, chất rắn màu vàng nhạt).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 57

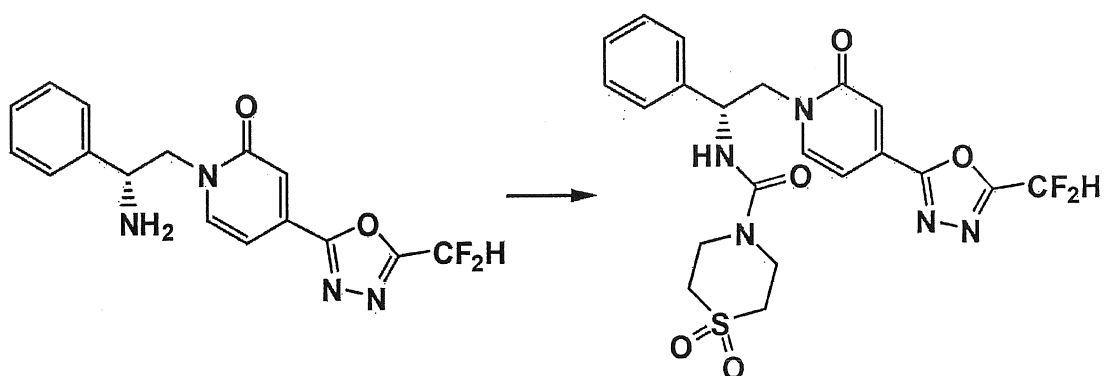


(R)-1-(2-amino-2-phenyletyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,050 g, 0,150 mmol) được tạo ra trong bước 3 và N,N-diisopropyletylamin (0,131 ml, 0,752 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở 0°C, sau đó triphosgen (0,036 g, 0,120 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ. Morpholin (0,016 ml, 0,181 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở cùng

nhệt độ trong 30 phút. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 60-100%), và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan = 0-2,5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 49,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 7,14 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 7,08 - 6,80 (m, 3H), 5,28 - 5,24 (m, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, $J = 13,8, 3,2$ Hz), 3,72 - 3,67 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 446,5 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 58: Tổng hợp hợp chất 58, (R)-N-(2-(4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-1-phenyletyl)thiomorpholin-4-carboxamit 1,1-dioxit



(R)-1-(2-amino-2-phenyletyl)-4-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2(1H)-on (0,045 g, 0,135 mmol) được tạo ra trong bước 3 trong tổng hợp hợp chất 57, và N,N-diisopropyletylamin (0,118 ml, 0,677 mmol) được hòa tan trong diclometan (5 ml) ở 0°C , sau đó triphosgen (0,032 g, 0,108 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và được khuấy ở cùng nhiệt độ. Thiomorpholin 1,1-dioxit (0,022 g, 0,162 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được rót vào hỗn hợp phản ứng, sau đó quá trình chiết được thực hiện với diclometan, rồi được lọc qua màng lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp dung dịch nước, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; etyl axetat/hexan = 60-100%), và được cô đặc để thu được sản phẩm, sau đó sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng sắc ký cột (SiO_2 , cột 4 g; metanol/diclometan

= 0-2,5%), và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,025 g, 37,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,34 - 7,25 (m, 6H), 7,08 - 6,82 (m, 2H), 5,21 - 5,16 (m, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H, $J = 13,8, 3,4$ Hz), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 2,98 - 2,95 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 494,5 ($M^+ + 1$).

Quy trình đo và phân tích hoạt tính hợp chất của sáng chế

Ví dụ 1: Xác định khả năng ức chế hoạt tính enzym HDAC (*in vitro*)

Chất ức chế HDAC6 chọn lọc rất quan trọng đối với khả năng chọn lọc ức chế HDAC1, vốn là nguyên nhân gây ra các tác dụng phụ. Để xác định điều này, khả năng chọn lọc enzym HDAC1/6 và khả năng chọn lọc tế bào (HDAC1: axetyl hóa histon/HDAC6: axetyl hóa tubulin) đã được nghiên cứu.

1. Phương pháp thí nghiệm

Khả năng ức chế enzym HDAC của vật liệu thử nghiệm được đo bằng Bộ xét nghiệm phát hiện thuốc thông qua xác định hàm lượng flo 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, phản ứng được tiếp tục ở 37°C trong 60 phút, sau đó được xử lý với yếu tố phát triển, và sau đó được đưa vào phản ứng ở 37°C trong 30 phút, sau đó mật độ huỳnh quang (Ex 390, Em 460) được đo bằng phương pháp FlexStation3 (Molecular device).

2. Kết quả thí nghiệm

Kết quả được trình bày trên bảng 2 sau đây.

Như được trình bày trong kết quả nghiên cứu khả năng ức chế hoạt tính enzym HDAC trên bảng 2, các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế thể hiện khả năng chọn lọc enzym HDAC1/6 tốt.

Bảng 2

Hợp chất	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)	Hợp chất	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)
1	0,082	ND	30	1,794	ND
2	0,065	ND	31	1,097	ND
3	0,210	ND	32	2,422	ND
4	0,514	ND	33	1,266	ND
5	0,040	ND	34	2,316	ND
6	0,456	ND	35	2,212	ND
7	0,364	ND	36	0,935	ND
8	0,253	ND	37	1,297	ND
9	0,247	ND	38	2,395	ND
10	0,217	ND	39	0,900	ND
11	2,248	ND	40	0,945	ND
12	0,631	ND	41	5,180	ND
13	0,306	ND	42	1,909	ND
14	0,108	ND	43	0,236	ND
15	0,074	ND	44	0,382	ND
16	0,952	ND	45	0,290	ND
17	0,507	ND	46	1,127	ND
18	0,509	ND	47	ND	ND
19	0,351	ND	48	1,666	ND
20	0,257	ND	49	1,593	ND
21	0,381	ND	50	0,238	ND
22	0,427	ND	51	0,284	ND
23	0,598	ND	52	0,377	ND
24	0,284	ND	53	0,388	ND
25	0,239	ND	54	0,663	ND
26	0,272	ND	55	0,284	ND
27	0,726	ND	56	0,126	ND
28	0,156	ND	57	0,301	ND
29	0,261	ND	58	0,358	ND

* ND: không phát hiện thấy

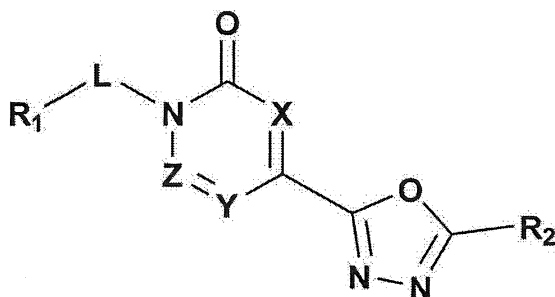
Như được mô tả ở Bảng 2 trên đây, kết quả kiểm tra khả năng ức chế hoạt tính đối với HDAC1 và HDAC6 cho thấy rằng, dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol theo sáng chế, đồng phân

quang học của chúng hoặc muối được dùng của chúng không chỉ thể hiện hoạt tính ức chế HDAC6 tốt, mà còn thể hiện hoạt tính ức chế chọn lọc tốt đối với HDAC6-HDAC1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức I sau đây, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó,

X, Y và Z độc lập với nhau là CR₃ hoặc N;

L là -(C₁-C₆ alkylen)-, -(C₂-C₆ alkenylen)-, -(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)O-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)NH-(C₁-C₄ alkylen)-, -O(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)- hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của -(C₁-C₆ alkylen)-, -(C₂-C₆ alkenylen)-, -(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)O-(C₁-C₄ alkylen)-, -(C=O)NH-(C₁-C₄ alkylen)- và -O(C=O)-(C₁-C₄ alkylen)- có thể được thế bởi aryl hoặc dị aryl (heteroaryl);

R₁ là hydro, -C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycloalkyl, benzyl, aryl, heteroaryl hoặc -NR₄R₅, trong đó ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi -C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₁-C₆ haloalkyl, -C₁-C₆ aminoalkyl, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, xyano, halo, nitro, -CF₂H, -CF₃, -NR₆R₇, -C(=O)-R₈ hoặc -S(=O)₂-R₉;

R₂ là -CF₂H hoặc -CF₃;

R₃ là hydro, halo hoặc -C₁-C₆ alkyl;

R₄ - R₇ độc lập với nhau là H hoặc -C₁-C₆ alkyl; và

R₈ và R₉ độc lập với nhau là H, OH hoặc -C₁-C₆ alkyl.

2. Dẫn xuất, đồng phân, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó:

X, Y và Z độc lập với nhau là CR_3 hoặc N;

L là $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alkenylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$ hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alkenylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$ và $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$ có thể được thế bởi aryl;

R_1 là hydro, $-\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alkenyl}$, heteroxycloalkyl, benzyl, aryl, heteroaryl hoặc $-\text{NR}_4\text{R}_5$, trong đó ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi $-\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkoxy}$, halo, nitro, $-\text{CF}_3$ hoặc $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-R}_9$;

R_2 là $-\text{CF}_2\text{H}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R_3 là hydro hoặc halo;

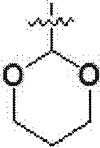
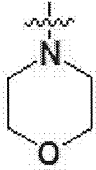
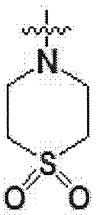
R_4 - R_5 độc lập với nhau là $-\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}$; và

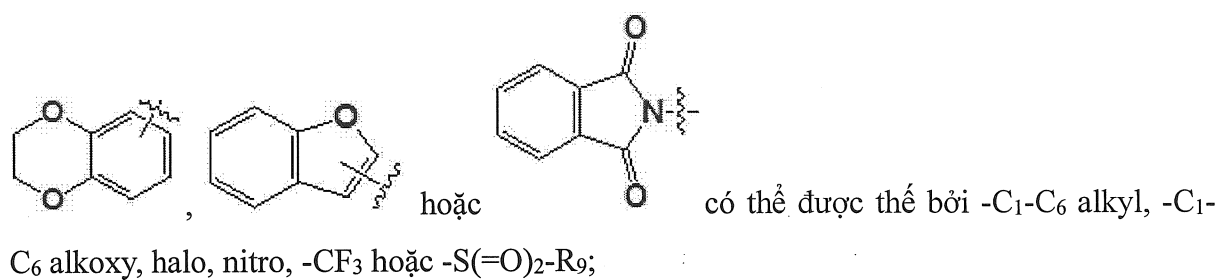
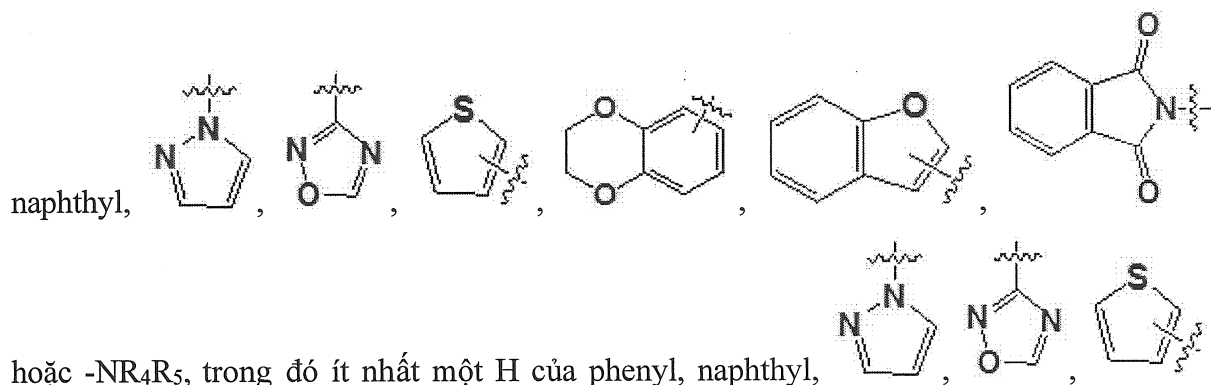
R_9 độc lập với nhau là $-\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}$.

3. Dẫn xuất, đồng phân, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó:

X, Y và Z độc lập với nhau là CR_3 ;

L là $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alkenylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$ hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alkenylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$ và $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ alkylen})-$ có thể được thế bởi aryl;

R_1 là $-\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alkenyl}$, , , , benzyl, phenyl,



R₂ là -CF₂H hoặc -CF₃;

R₃ là hydro;

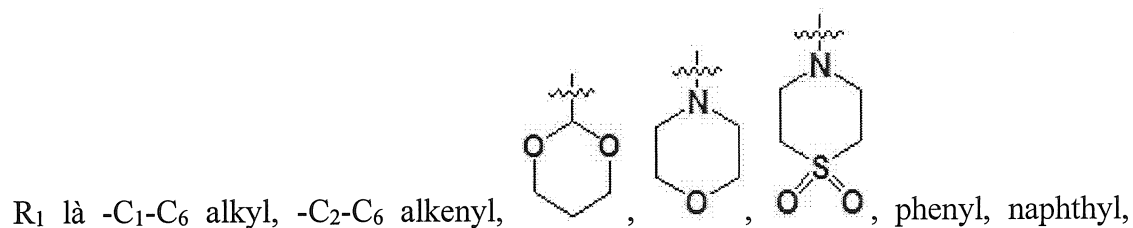
R₄ - R₅ độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl; và

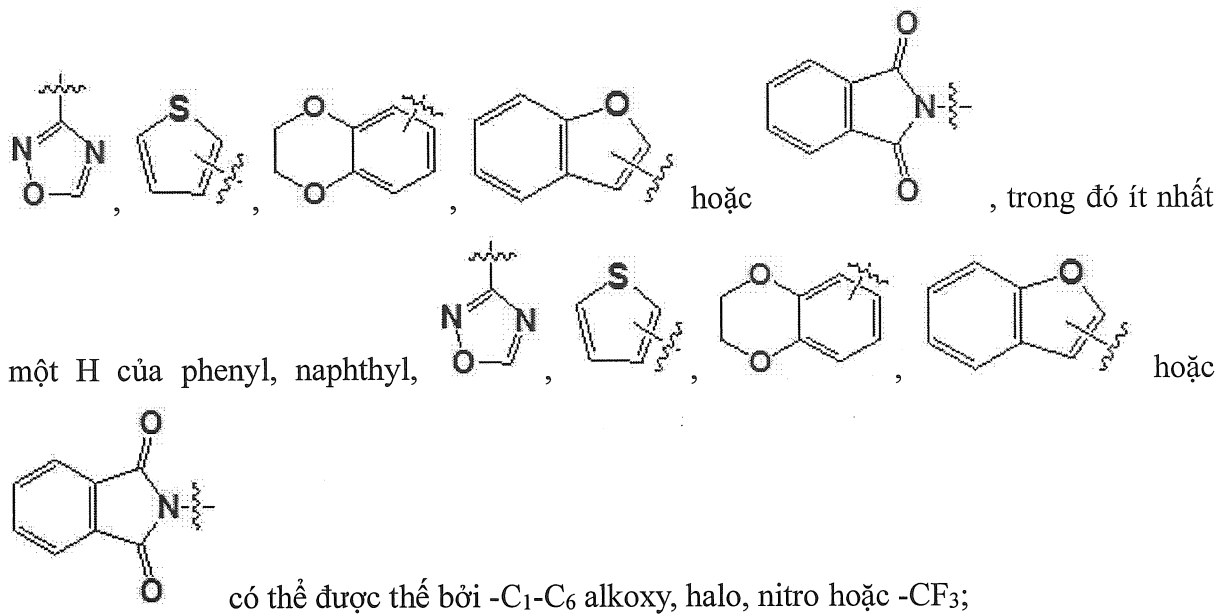
R₉ độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl.

4. Dẫn xuất, đồng phân, hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó:

X, Y và Z độc lập với nhau là CR₃;

L là -(C₁-C₄ alkyl)-, -(C₂-C₄ alkenyl)-, -(C=O)-(C₁-C₂ alkyl)-, -(C=O)NH-(C₁-C₂ alkyl)-, -O(C=O)-(C₁-C₂ alkyl)- hoặc liên kết đơn, trong đó ít nhất một H của -(C₁-C₄ alkyl)-, -(C₂-C₄ alkenyl)-, -(C=O)-(C₁-C₂ alkyl)-, -(C=O)NH-(C₁-C₂ alkyl)- hoặc -O(C=O)-(C₁-C₂ alkyl)- có thể được thế bởi aryl;

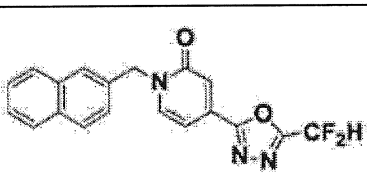
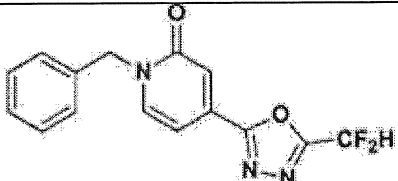
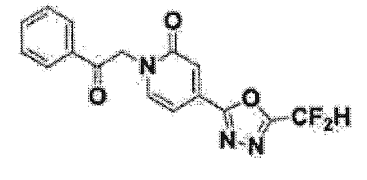
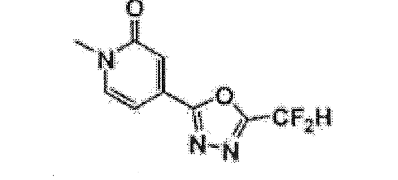
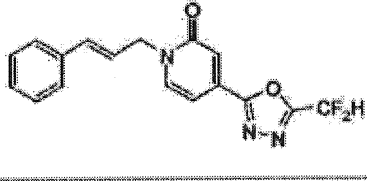
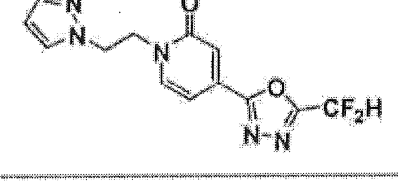




R₂ là -CF₂H; và

R₃ là hydro.

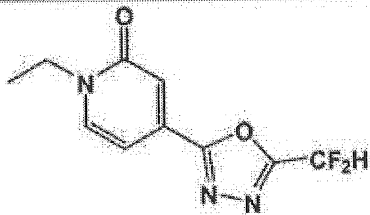
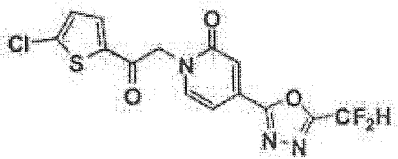
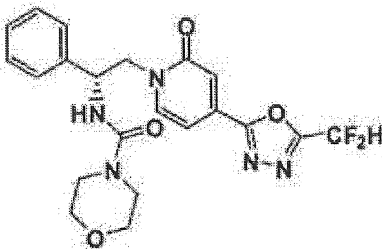
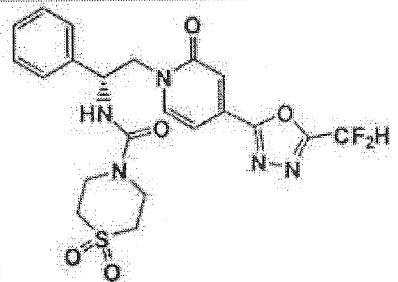
5. Dẫn xuất, đồng phân, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó dẫn xuất có công thức I này được chọn từ các hợp chất trong bảng sau:

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
7		8	
9		10	
11		12	
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	
33		34	
35		36	
37		38	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
55		56	
57		58	

6. Dẫn xuất, đồng phân, hoặc muối được dụng theo điểm 5,

trong đó dẫn xuất có công thức I này là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 20, 21, 24, 25, 26, 28, 29, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57 và 58.

7. Dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính histon deacetylaza 6, chứa dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol có công thức I, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6 làm thành phần hoạt tính.