



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0049067

(51)^{2022.01} C07D 217/24; A61K 31/428; A61K 31/472; C07D 471/04; C07D 235/26; C07D 277/68; A61K 31/4184; A61P 25/28 (13) B

(21) 1-2022-08574

(22) 18/06/2021

(86) PCT/KR2021/007691 18/06/2021

(87) WO 2021/256899 23/12/2021

(30) 10-2020-0075041 19/06/2020 KR

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/04/2023 421A

(73) KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (KR)

5, Hwarang-ro 14 gil, Seongbuk gu, Seoul 02792, Republic of Korea

(72) PAE, Ae Nim (KR); Kim, Yun Kyung (KR); LIM, Sang Min (KR); LIM, Sungsu (KR); LEE, Haeun (KR); SON, Woo Seung (KR); LEE, Hye Yeon (KR).

(74) Công ty TNHH Sáng chế ACTIP (ACTIP PATENT LIMITED)

(54) CÁC HỢP CHẤT HETEROCYCLYL-CARBONOHYDRAZONOYL ĐİXYANUA DUNG HỢP, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-08574

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất heterocyclyl-carbonohydrazonoyl đixyanua dung hợp, phương pháp điều chế hợp chất này, chế phẩm để ức chế sự kết tụ protein tau, chế phẩm để ức chế tăng phosphoryl hóa của protein tau và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới heterocyclyl-carbonohydrizonoyl đixyanua dung hợp, phương pháp điều chế hợp chất này, chế phẩm để ức chế sự kết tụ protein tau, chế phẩm để ức chế tăng phosphoryl hóa của protein tau và dược phẩm bao gồm hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein Tau (protein tau (τ)), là protein liên kết với vi ống (microtubule-associated protein: MAP) chủ yếu biểu hiện trong các sợi trục của các tế bào thần kinh có trọng lượng phân tử từ 50.000 đến 70.000, có chức năng ổn định các vi ống, và đại diện cho sự đa dạng phân tử thông qua quá trình tăng phosphoryl hóa. Ở người, protein tau được tạo thành sáu dạng đồng phân bằng cách chèn 29 hoặc 58 gốc axit amin ở đầu N và nối xen kẽ mARN của 3 hoặc 4 cấu trúc lặp lại (được gọi là miền liên kết vi ống) ở đầu C.

Ở các dây thần kinh khỏe mạnh, protein tau ổn định các vi ống bằng cách thúc đẩy sự phát triển từ các sợi trục và sự phân cực của tế bào thần kinh. Khi xảy ra hiện tượng tăng phospho bệnh lý, protein tau tách ra khỏi các vi ống, dẫn đến sự kết tụ không hòa tan. Ngoài ra, khung cấu trúc tạo ra sự kết tụ protein tau được tạo ra, và bằng chứng đã chỉ ra rằng các sợi không hòa tan được tạo thành từ 10 monome hòa tan, và các sợi này được liên kết thành các cấu trúc chiều cao được gọi là các đám rối sợi thần kinh (neurofibrillary tangle: NFT). Protein tau có chiều dài đầy đủ của con người bao gồm miền liên kết vi ống chỉ bao gồm bốn trình tự bảo thủ lặp lại. Trong số các trình tự lặp lại này, các gốc tích điện dương có chức năng quan trọng trong việc liên kết với các vi ống tích điện âm cao (20 đến 30 electron trên mỗi dime $\alpha\beta$ -tubulin). Ái lực liên kết với các vi ống tau cũng được điều chỉnh tích cực bởi quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau, và quá trình tăng phosphoryl hóa này gây ra sự sắp xếp lại động học của mạng lưới vi ống. Khi protein tau được tăng phosphoryl hóa quá mức bất thường, sự cân bằng của sự sắp xếp lại động học này bị phá vỡ, và ái lực đối với các vi ống giảm nhanh chóng.

Quá trình tăng phosphoryl hóa và/hoặc kết tụ các protein tau gây ra sự tích tụ bất thường của các protein tau này trong các tế bào thần kinh, điều này được chỉ ra là nguyên nhân của các bệnh thoái hóa thần kinh khác nhau và những bệnh tương tự. Các kết tụ protein tau chủ yếu được tìm thấy trong thân tế bào và đuôi gai của các tế bào thần kinh, và các kết tụ protein tau này được gọi là các đám rối sợi thần kinh (NFT) và các sợi thần kinh. Việc kiểm tra các cấu trúc vi mô của các đám rối sợi thần kinh (NFT) cho thấy rằng các cấu trúc vi mô của chúng bao gồm các sợi xoắn ốc ghép đôi (paired helical filament: PHF) trong đó các protein tau được quấn vào nhau như các sợi mảnh và được kết tụ và tăng phosphoryl hóa, không giống như protein tau bình thường. Hiện tượng kết tụ protein tau bất thường cũng xuất hiện trong bệnh lý tau. Trong trường hợp này, mặc dù người ta không biết chính xác vai trò của sự kết tụ protein tau trong tiến trình của bệnh lý tau, nhưng hiện tượng kết tụ protein tau này xuất hiện tương tự như hiện tượng kết tụ phổ biến trong các bệnh thoái hóa thần kinh nói chung.

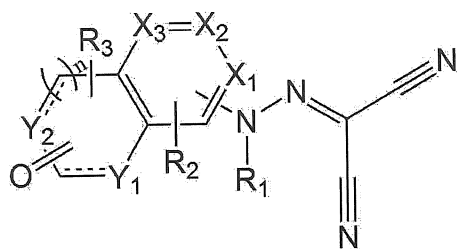
Như vậy, mặc dù đã biết rằng quá trình tăng phosphoryl hóa và/hoặc kết tụ protein tau gây ra các bệnh thoái hóa thần kinh khác nhau bao gồm bệnh Alzheimer và bệnh thoái hóa thần kinh (taupathy), nhưng cơ chế cụ thể về cách thức các loại tau bất thường này gây ra những thay đổi trong con đường truyền tín hiệu và gây ra độc tính thần kinh vẫn chưa được xác minh, và không có phương pháp điều trị hiệu quả hoặc các chất điều trị nào có sẵn để điều trị các bệnh này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Là kết quả của những nỗ lực chuyên sâu nhằm phát triển các hợp chất phân tử nhỏ mới có khả năng ức chế sự kết tụ và/hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau, các tác giả sáng chế đã hoàn thiện sáng chế bằng cách phát hiện ra một loạt các hợp chất heterocyclyl-carbonohydrazonoyl đixyanua dung hợp mới ức chế hiệu quả sự kết hợp protein tau mà không biểu hiện gây độc tế bào ở nồng độ hiệu quả.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức 1 dưới đây hoặc muối được dung của nó:

Công thức 1



trong công thức 1 nêu trên,

X_1 đến X_3 là mỗi N hoặc C(H) độc lập;

Y_1 và Y_2 là mỗi N(R_4), C(H), O, hoặc S độc lập;

n là 0 hoặc 1;

----- là — hoặc == tạo thành dị vòng dung hợp thơm hoặc không thơm;

R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkylcarbonyl;

R_2 và R_3 là mỗi hydro, C_{1-6} alkyl, halogen, xyano, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkylamino, đi(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylaminocarbonyl, hoặc đi(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyl độc lập; và

R_4 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy- C_{0-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl- C_{0-6} alkyl, C_{0-6} alkyl dị vòng 5- hoặc 6- cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl 5- đến 10- cạnh,

trong đó dị vòng 5- hoặc 6-cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl 5- đến 10- cạnh không được thay thế hoặc được thay thế bằng C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxycarbonyl.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất được mô tả ở trên.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm ức chế sự kết tụ protein tau chứa hợp chất được mô tả ở trên làm hoạt chất.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm ức chế quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau chứa hợp chất được mô tả ở trên làm hoạt chất.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau chứa hợp chất được mô tả ở trên làm hoạt chất.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị

bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau, trong đó phương pháp bao gồm việc sử dụng được phẩm được mô tả ở trên cho đối tượng có nhu cầu.

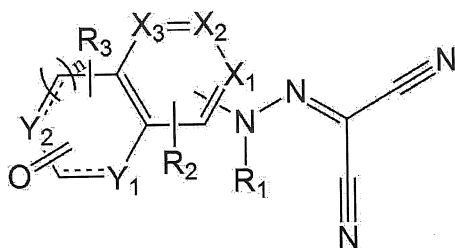
Hiệu quả đạt được của sáng chế

Các hợp chất mới heterocyclyl-carbonohydrizonoyl đixyanua dung hợp theo sáng chế có thể ức chế hiệu quả sự kết tụ và/hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả trong phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh gây ra từ đó như bệnh Alzheimer và các bệnh taupathy khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức 1 dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

Công thức 1



trong Công thức 1 nêu trên,

X_1 đến X_3 là mỗi N hoặc C(H) độc lập;

Y_1 và Y_2 là mỗi N(R_4), C(H), O, hoặc S độc lập;

n là 0 hoặc 1;

----- là — hoặc = tạo thành dị vòng dung hợp thơm hoặc không thơm;

R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkylcarbonyl;

R_2 và R_3 là mỗi hydro, C_{1-6} alkyl, halogen, cyano, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylaminocarbonyl, hoặc di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyl độc lập; và

R_4 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy- C_{0-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl- C_{0-6} alkyl, C_{0-6} alkyl dị vòng 5- hoặc 6- cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl 5- đến 10 cạnh,

trong đó dị vòng 5- hoặc 6- cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl 5- đến 10- cạnh không được thay thế hoặc được thay thế bằng C₁₋₆ alkoxy hoặc C₁₋₆ alkoxycarbonyl.

Ví dụ, trong hợp chất theo sáng chế,

R₁ là hydro, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkylcarbonyl;

R₂ là hydro, halogen, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy;

R₃ là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl; và

R₄ là hydro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl-C₀₋₆ alkyl, hoặc C₆₋₁₀ aryl, mà không bị giới hạn ở đó.

Cụ thể, trong hợp chất theo sáng chế,

R₁ là hydro, metyl, hoặc axetyl;

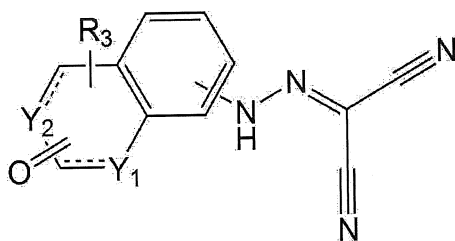
R₂ là hydro, cloro, flo, metyl, hoặc metoxy;

R₃ là hydro hoặc metyl; và

R₄ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, điflometyl, xyclopropyl, hoặc phenyl, mà không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất được thể hiện bởi công thức 2 dưới đây:

Công thức 2



trong Công thức 2 nêu trên,

một trong số Y₁ và Y₂ là CH, và còn lại là NR₄;

----- liên kết với CH là ==, và ----- liên kết với NR₄ là —;

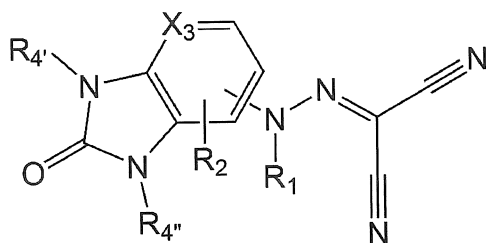
R₃ là hydro hoặc metyl; và

R₄ là hydro, metyl, hoặc isopropyl.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất được thể hiện bởi Công thức 3

dưới đây:

Công thức 3



trong Công thức 3 nêu trên,

X_3 là C(H), hoặc N;

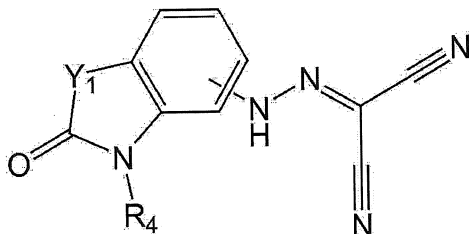
R_1 là hydro, metyl, hoặc axetyl;

R_2 là hydro, cloro, flo, metyl, hoặc metoxy; và

R_4' và R_4'' là mỗi hydro, metyl, etyl, isopropyl, điflometyl, xyclopropyl, hoặc phenyl độc lập.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất được thể hiện bởi Công thức 4 dưới đây:

Công thức 4



trong Công thức 4 nêu trên,

Y_1 là S hoặc O; và

R_4 là hydro, metyl, isopropyl, hoặc điflometyl.

Cụ thể, hợp chất được thể hiện bởi Công thức 1 có thể là

1. (1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
2. (2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
3. (2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
4. (1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,

5. (2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
6. (2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
7. (2,3-dimetyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
8. (2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
9. (6-flo-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
10. (6-cloro-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
11. (7-cloro-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
12. (1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
13. (2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
14. (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
15. (2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
16. (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
17. (1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
18. (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
19. (3-(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
20. (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

21. (3-(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
22. (1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
23. (1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
24. (1,3-bis(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
25. (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
26. (4-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
27. (1,4-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
28. (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
29. (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
30. (3-(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
31. (1,3,6-trimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
32. (6-metoxi-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
33. (7-metoxi-1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
34. (1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
35. (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
36. (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-

yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

37. (3-(diflometyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

38. (1-etyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

39. (3-(diflometyl)-1-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

40. (1-xyclopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

41. (1-xyclopropyl-3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

42. (1-xyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

43. (3-(diflometyl)-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

44. (1-etyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

45. (1-isopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

46. (1-(diflometyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

47. (3-metyl-2-oxo-1-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

48. (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

49. (3-etyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

50. (1-(diflometyl)-3-etyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

51. (3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua,

52. (3-xyclopropyl-1-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua,

53. (3-xyclopropyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua,

54. (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua,

55. (1-etyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua,

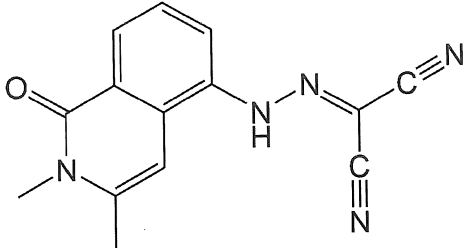
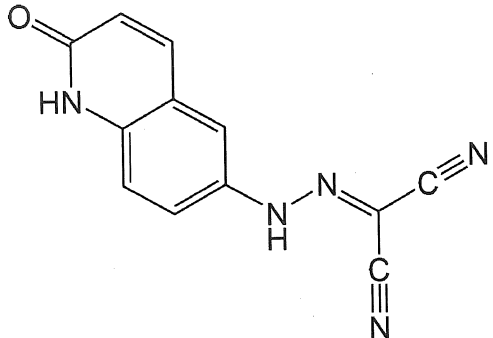
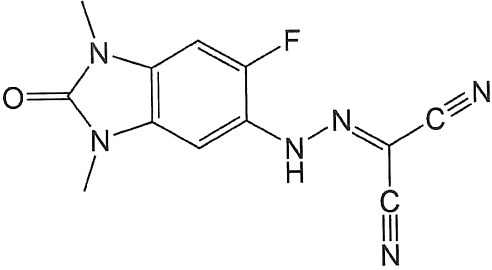
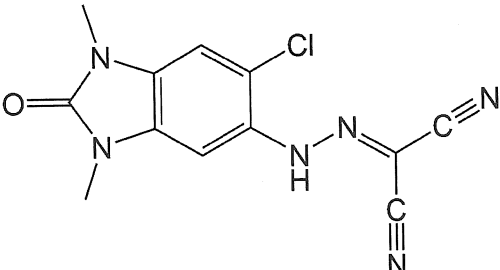
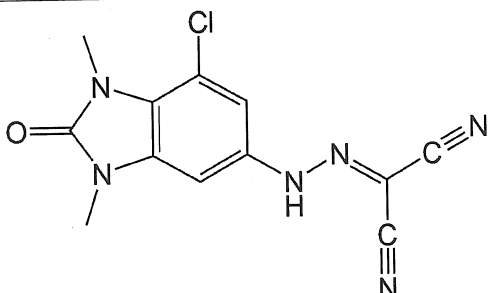
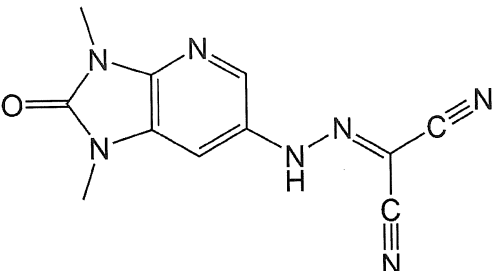
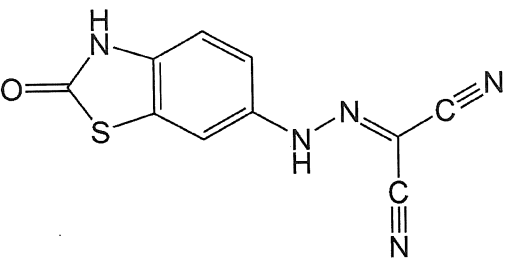
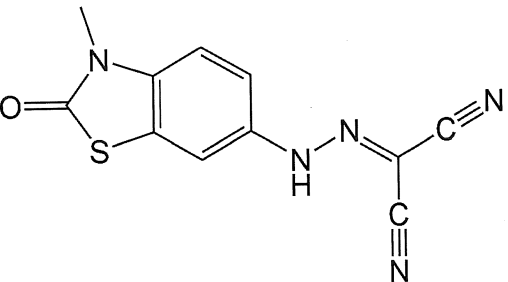
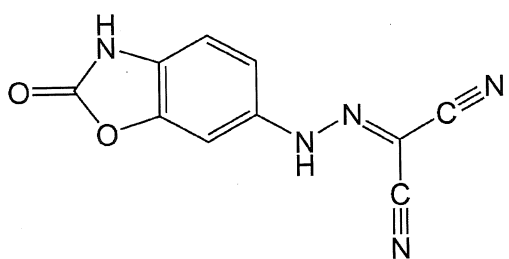
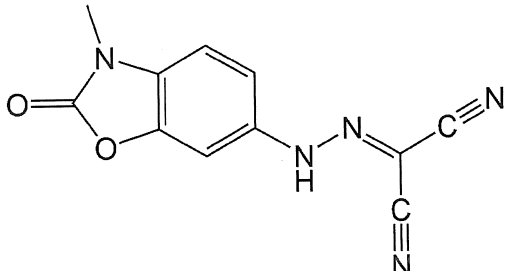
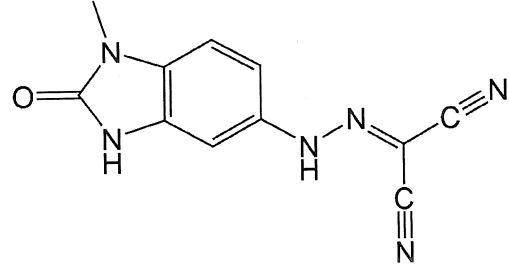
56. (1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)(metyl)carbonohyđrazonoyl đixyanua, hoặc

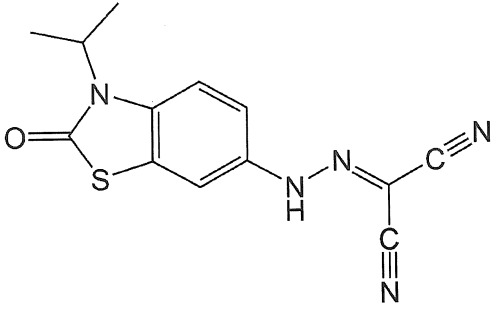
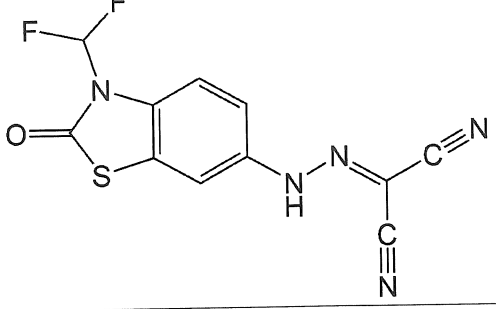
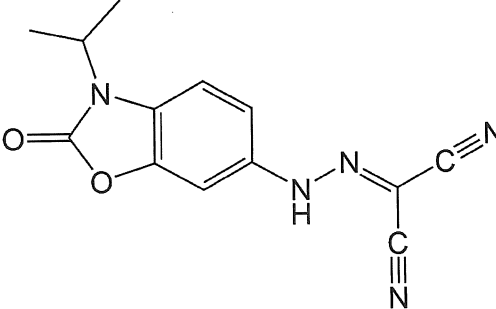
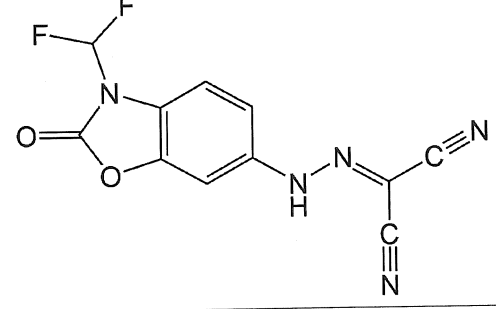
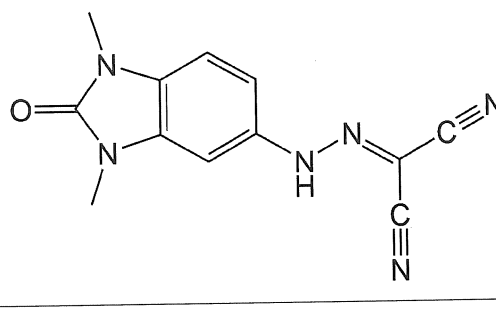
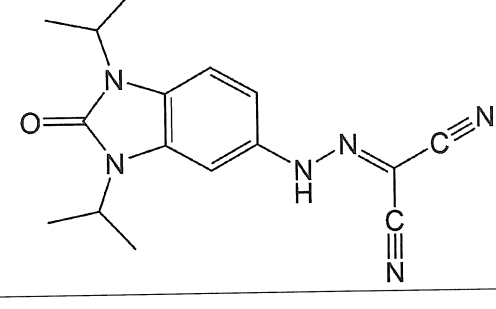
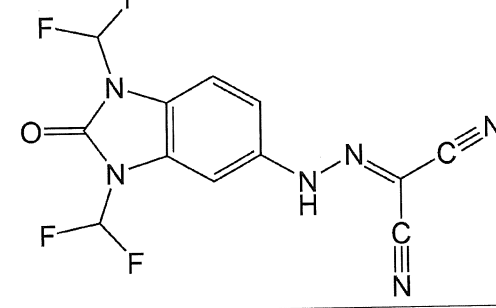
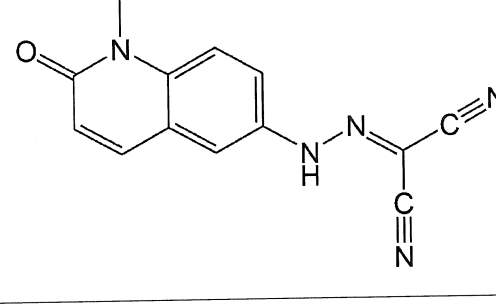
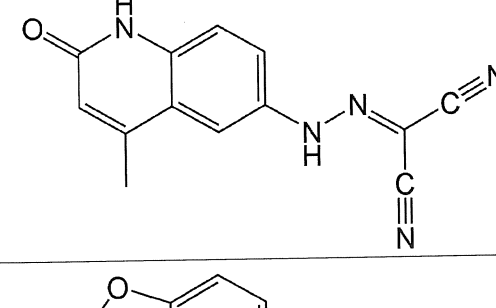
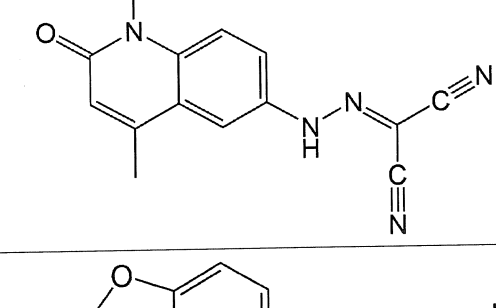
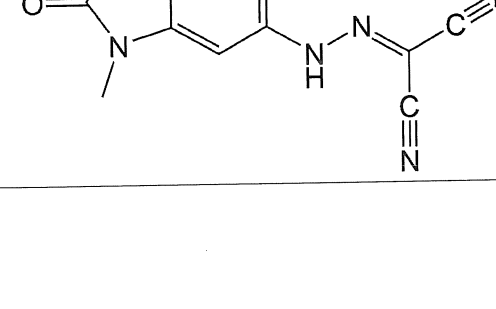
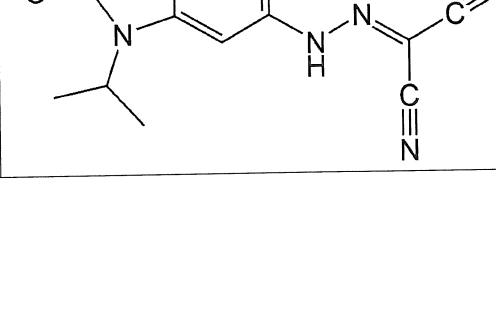
57. axetyl(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua, mà không bị giới hạn ở đó.

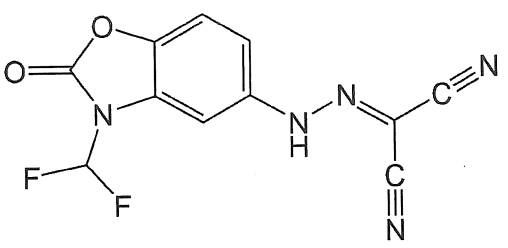
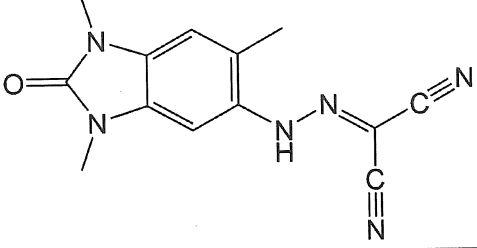
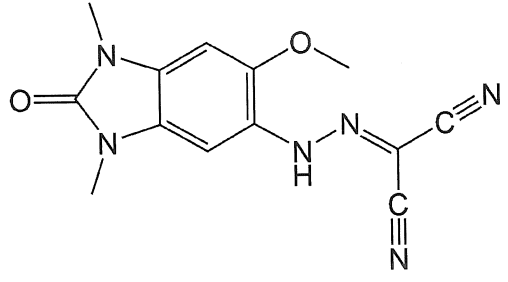
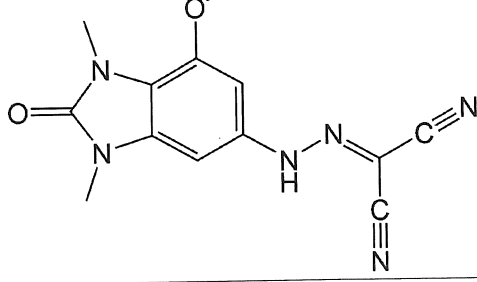
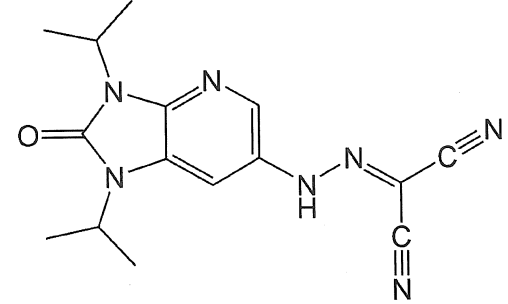
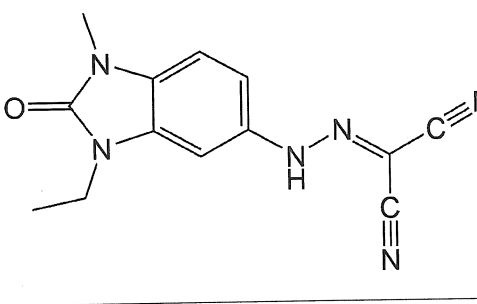
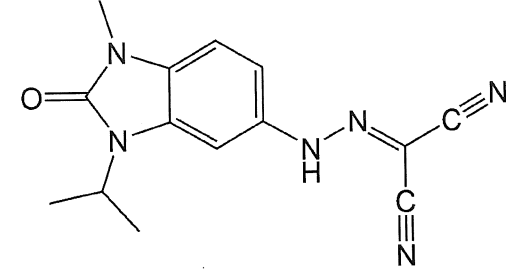
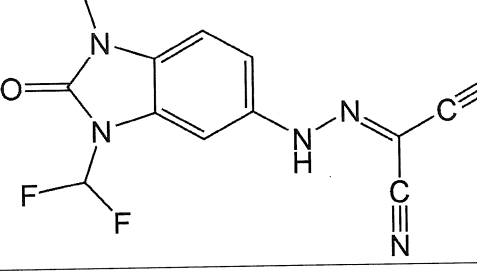
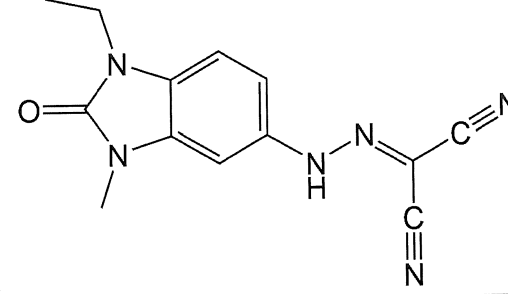
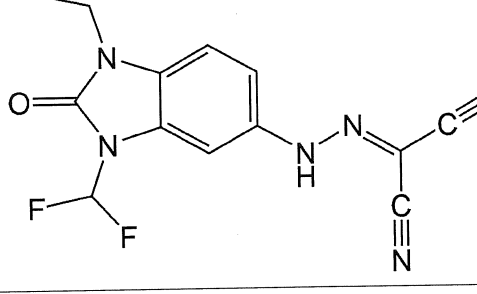
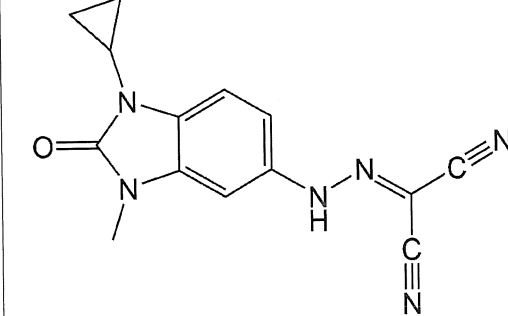
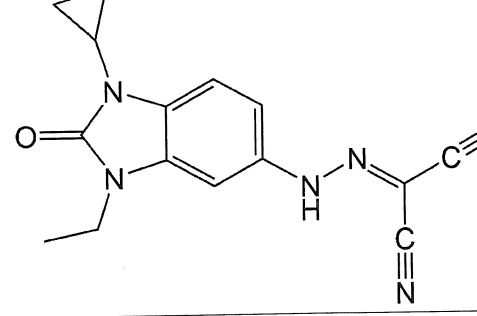
Ngoài ra, các hợp chất này có thể là các hợp chất được thể hiện bởi Công thức như được thể hiện ở bảng 1 dưới đây.

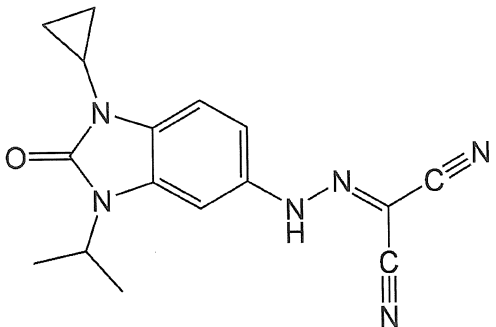
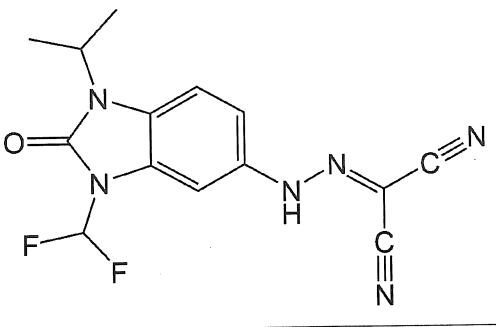
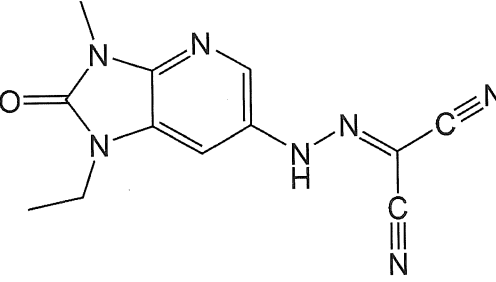
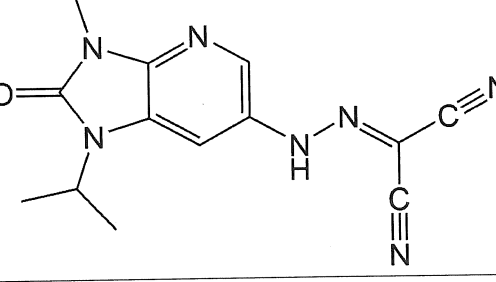
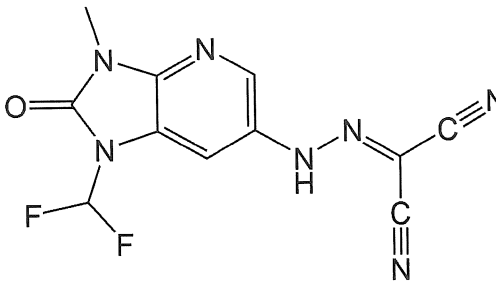
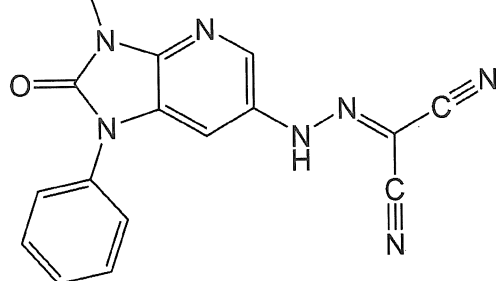
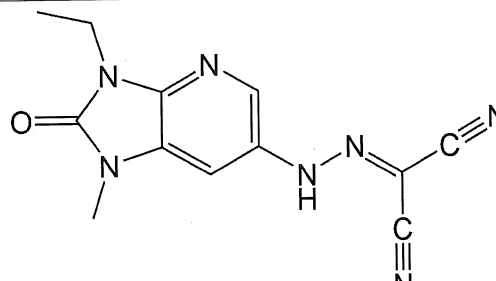
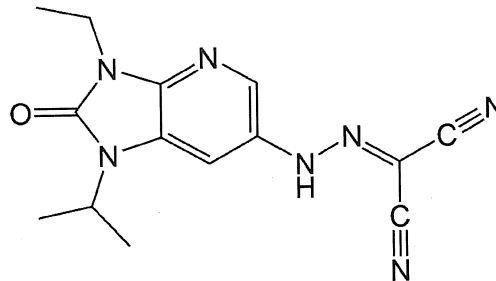
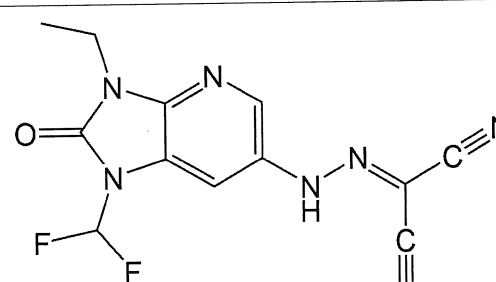
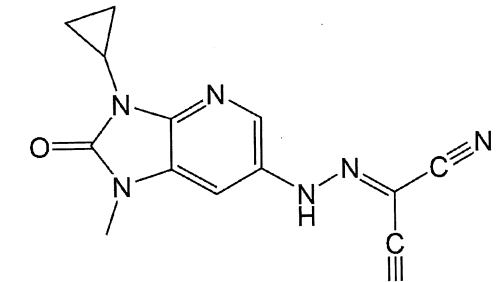
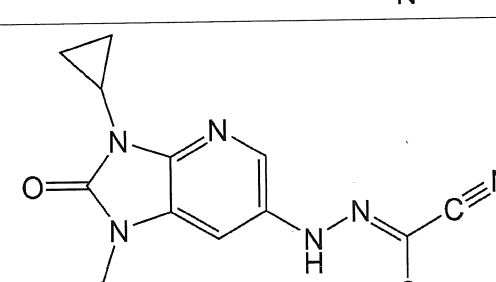
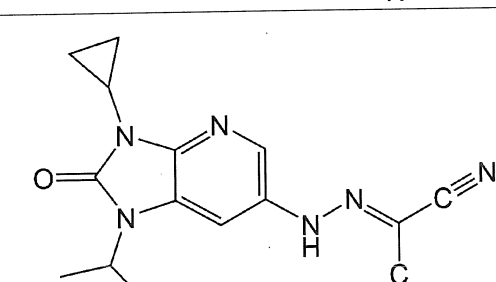
Bảng 1

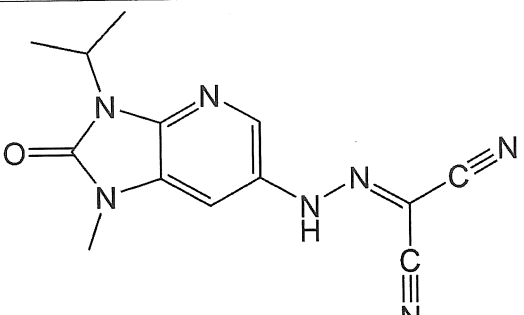
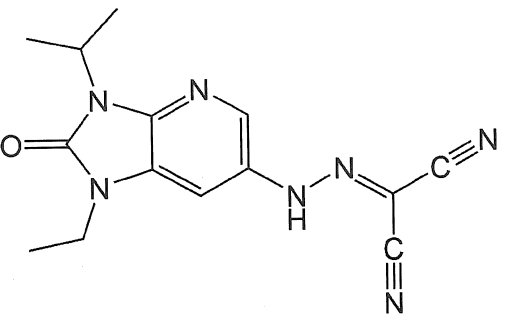
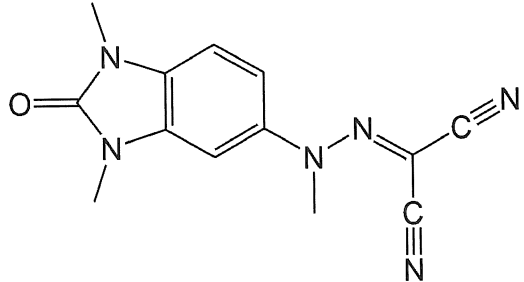
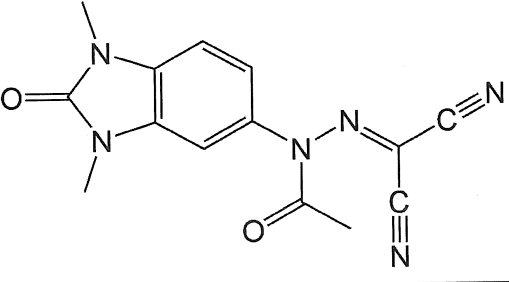
1		2	
3		4	
5		6	

7		8	
9			
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	

18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	

30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	
40		41	

42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	

54		55	
56		57	

Trong khi đó, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối được dụng. Như muối, muối axit được tạo ra bởi axit tự do được dụng là hữu ích. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến bất kỳ muối bổ sung hữu cơ hoặc vô cơ nào của các hợp chất được thể hiện bởi các Công thức 1 đến Công thức 4 tương đối không độc và vô hại đối với bệnh nhân, và các tác dụng phụ gây ra bởi muối này không ảnh hưởng đến các tác dụng có lợi của hợp chất này.

Muối bổ sung axit được điều chế theo phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất trong lượng dư dung dịch axit trong nước và kết tủa dung dịch này bằng dung môi hữu cơ có thể hòa tan trong nước như metanol, etanol, axeton hoặc axetonitril. Cùng lượng mol của hợp chất và axit hoặc rượu (ví dụ, glycol monoethyl ete) trong nước được đun nóng, và sau đó hỗn hợp có thể được làm bay hơi và sấy khô, hoặc muối kết tủa có thể được lọc bằng phương pháp hút.

Trong trường hợp này, có thể sử dụng axit hữu cơ hoặc axit vô cơ làm axit tự do. Như axit vô cơ, axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit tartaric, hoặc tương tự có thể được sử dụng. Như axit hữu cơ, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit suxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbon, axit vanillic, axit hydroiodic, hoặc tương tự có thể được sử dụng axit. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ngoài ra, muối kim loại được dụng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng bazơ. Muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ thu được bằng cách hòa tan hợp chất trong lượng dư dung dịch hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, lọc muối hợp chất không hòa tan, sau đó làm bay hơi và sấy khô dịch lọc. Trong trường hợp này, phù hợp cho mục đích sử dụng được phẩm để điều chế muối natri, kali, hoặc canxi làm muối kim loại, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Ngoài ra, muối bạc tương ứng có thể thu được bằng cách cho phản ứng muối của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ với muối bạc thích hợp (ví dụ, bạc nitrat).

Các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối của các nhóm axit hoặc bazơ có thể có mặt trong các hợp chất có Công thức 1 đến Công thức 4, trừ khi có chỉ định khác. Ví dụ, các muối được dụng có thể bao gồm các muối natri, canxi và kali của các nhóm hydroxy, và các muối được dụng khác của các nhóm amin có thể bao gồm hydrobromua, sulfat, hydro sulfat, phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat, axetat, suxinat, xitrat, tartrat, lactat, mandelat, metansulfonat (mesylat) và p-toluensulfonat (tosylat). Các muối được dụng này có thể được điều chế bằng các phương pháp điều chế muối đã biết trong lĩnh vực này.

Như muối của các hợp chất có Công thức 1 đến Công thức 4 theo sáng chế, bất kỳ loại muối nào, như muối được dụng, có thể được sử dụng mà không bị giới hạn ở đó miễn là nó thể hiện hoạt tính được lý tương đương với các hợp chất có Công thức 1 đến Công thức 4, ví dụ, nó ức chế sự kết tụ và/hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau.

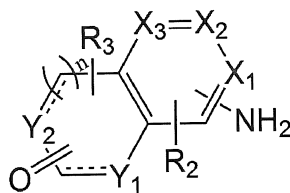
Ngoài ra, các hợp chất được thể hiện bởi Công thức 1 đến Công thức 4 theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở muối được dụng của chúng, cũng như các chất solvat như hydrat có thể có có thể được điều chế từ đó, và tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có. Các solvat và đồng phân lập thể của các hợp chất được thể hiện bởi Công thức 1 đến Công thức 4 có thể được điều chế từ các hợp chất được thể hiện bởi Công thức 1 đến Công thức 4 bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực này.

Hơn nữa, các hợp chất có thể được tạo ra bởi Công thức 1 đến Công thức 4 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc vô định hình, và có thể được hydrat hóa hoặc hòa tan tùy ý nếu được điều chế ở dạng tinh thể. Theo sáng chế, có thể cung

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có Công thức 1.

bước thứ nhất cho phản ứng hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5 dưới đây bao gồm nhóm amin phản ứng ở một đầu với natri nitrit và malononitril với sự có mặt của axit để tạo thành liên kết imin; và

Công thức 5



Để giải quyết vấn đề này, khi N(H) của Y₁ và Y₂ được bảo vệ bởi *tert*-butoxycarbonyl, quy trình có thể bao gồm thêm bước khử bảo vệ sau phản ứng.

Cụ thể, bước thứ nhất của quy trình có thể được thực hiện bằng một loạt các quy trình bao gồm các bước:

1-1) hòa tan hợp chất có Công thức 5 và natri nitrit trong dung môi rượu thấp hơn C_{1-4} và bổ sung dung dịch axit có nước vào đó ở nhiệt độ từ -5°C đến 5°C để tạo thành muối diazoni,

1-2) bổ sung malononitril vào dung dịch phản ứng bao gồm muối diazoni thu được ở bước 1-1) và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ 15°C đến 40°C, và

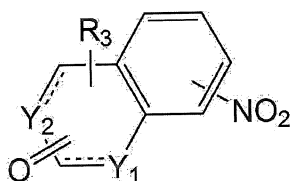
1-3) trung hòa dung dịch phản ứng của bước 1-2) bằng cách thêm dung dịch nước bazơ vào đó, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ, bước thứ nhất có thể được thực hiện bằng cách thực hiện phản ứng của bước 1-1) ở nhiệt độ thấp khoảng 0°C trong 2 phút đến 1 giờ bằng cách sử dụng dung dịch axit clohydric 1 M, và sau đó thực hiện phản ứng của bước 1-2) ở nhiệt độ phòng trong 2 phút đến 1 giờ, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

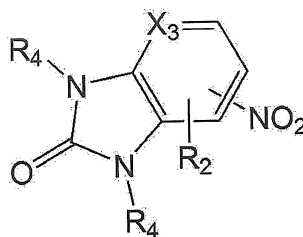
Ví dụ, bước thứ hai có thể được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất carbonohydrizonoyl đixyanua thu được ở bước thứ nhất, trong đó R_1 không được thay thế, với dẫn xuất halogen hóa của R_1 trong dung môi hữu cơ. Cụ thể, khi R_1 là C_{1-6} alkyl, bước thứ hai có thể được thực hiện bằng cách hòa tan hợp chất carbonohydrizonoyl đixyanua thu được ở bước thứ nhất, trong đó R_1 không được thay thế, trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như DMF, và bổ sung haloalkan chẳng hạn như alkan iodua tương ứng với R_1 vào dung dịch phản ứng, và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ từ 50°C đến 70°C , trong đó dung dịch phản ứng có thể còn bao gồm *tert*-butoxit kali. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở đó. Cụ thể, khi R_1 là C_{1-6} alkylcarbonyl, bước thứ hai có thể được thực hiện bằng cách hòa tan hợp chất carbonohydrizonoyl đixyanua thu được ở bước thứ nhất, trong đó R_1 không được thay thế, trong loại rượu thấp hơn như metanol, sau đó là phản ứng với bazơ như kali hydroxit và hóa rắn để thu được sản phẩm, và cho sản phẩm phản ứng với alkylcarbonyl halogen hóa chẳng hạn như axetyl clorua tương ứng với C_{1-6} alkylcarbonyl trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như axetonitril với sự có mặt của trietylamin. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ, hợp chất có Công thức 5 được sử dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất được thể hiện bởi một công thức trong số các công thức từ 5-a đến 5-c dưới đây:

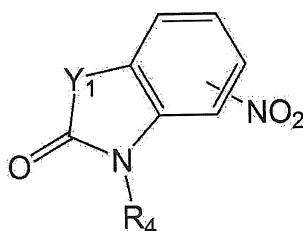
Công thức 5-a



Công thức 5-b



Công thức 5-c



Trong Công thức 5-b, một trong hai R_4 có thể được chọn từ một loạt các nhóm thế được xác định ở trên, và cả hai R_4 có thể giống nhau, hoặc một R_4 có thể khác với R_4 còn lại.

Cụ thể, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước khử nhóm nitro của hợp chất được thể hiện bởi một công thức trong số các công thức từ 5-a đến 5-c thành nhóm amin trước bước thứ nhất.

Ví dụ, việc khử có thể được thực hiện thông qua phản ứng trong dung môi hữu cơ như dung môi 1,4-dioxan hoặc metanol với sự có mặt của chất xúc tác Pd/C, thông qua phản ứng với AcOH với sự có mặt của Fe, hoặc thông qua phản ứng với amoni clorua với sự có mặt của Fe, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Cụ thể, hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-a có thể được điều chế bằng cách phản ứng với tiền chất của chúng, trong đó một trong số Y_1 và Y_2 là CH, và còn lại là O, với hợp chất gốc amin NH_2R_4 ở trạng thái hòa tan trong dung môi hữu cơ, sao cho vị trí O được thay thế bằng NR_4 , tuy nhiên hợp chất không bị giới hạn ở đó. Ví dụ, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách khuấy tiền chất và amoniac hoặc amin được thế R_4 trong dung môi hữu cơ như THF hoặc metanol ở nhiệt độ từ 70°C đến 130°C trong 30 phút đến 5 giờ, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó. Để giải quyết vấn đề này, lò vi sóng có thể được sử dụng để khuấy, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ngoài ra, tiền chất của hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-a nêu trên, trong đó một trong số Y_1 và Y_2 là CH, và còn lại là O, có thể được điều chế, tùy chọn, bằng cách tuần hoàn giữa dẫn xuất axit nitrobenzoic và *N,N*-dimetylformamit dimetylaxetal

hoặc axetal axeton, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó. Ví dụ, tuần hoàn có thể được thực hiện bởi phản ứng với *N,N*-dimetylformamit dimetylaxetal trong dung môi DMF hoặc phản ứng với axeton axetal trong *tert*-butylalcohol với sự có mặt của Cu. Phản ứng có thể thực hiện ở nhiệt độ từ 100°C đến 130°C trong 2 đến 24 giờ mà không cần khuấy, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó. Để giải quyết vấn đề này, lò vi sóng có thể được sử dụng để khuấy, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Cụ thể, trong phương pháp theo sáng chế, có thể điều chế hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-b hoặc Công thức 5-c nêu trên, tùy chọn, bằng cách thực hiện thêm bước đưa vào nhóm thế R₄ thông qua phản ứng với hợp chất tiền thân chứa R₄ và halogenua phản ứng. Ví dụ, phản ứng với DBU (1,8-điazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene) và R₄-halogenua hoặc natri R₄-haloaxetat có thể được thực hiện trong dung môi DMF trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ phòng từ 6 đến 24 giờ, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ngoài ra, trong phương pháp theo sáng chế, hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-b nêu trên có thể được điều chế bằng cách tuần hoàn giữa 1,2-điamininitrophenyl và carbonyldiimidazol (CDI) được thể hoặc không thể. Ví dụ, phản ứng có thể được thực hiện bằng dung môi DMF ở nhiệt độ phòng trong 6 đến 24 giờ, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ, các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng như mua làm các chất phản ứng và chất trung gian được sử dụng trong từng bước của phương pháp theo sáng chế, hoặc các chất phản ứng và chất trung gian được sử dụng trong mỗi bước có thể được kết tụ bằng cách sử dụng các hợp chất có bán trên thị trường thông qua các phản ứng riêng lẻ hoặc kết hợp đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ngoài ra, nếu cần, phương pháp này có thể còn bao gồm các quy trình cô lập và/hoặc tinh chế sản phẩm sau mỗi phản ứng, và các quy trình này có thể được thực hiện bằng các phương pháp khác nhau đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Khía cạnh thứ ba của sáng chế là đề xuất chế phẩm ức chế sự kết tụ của protein tau bao gồm hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất.

Khía cạnh thứ tư của sáng chế là đề xuất chế phẩm ức chế quá trình tăng phosphoryl hóa protein tau bao gồm hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất.

Khía cạnh thứ năm của sáng chế là đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau bao gồm hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất.

Khía cạnh thứ sáu của sáng chế là đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cho đối tượng có nhu cầu.

Theo các phương án cụ thể của sáng chế, tổng cộng có 57 hợp chất được đánh số từ 1 đến 57 và được thể hiện bởi Công thức 1, mới được kết tụ, và tác dụng của chúng đối với việc ức chế sự kết tụ và quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau được xác nhận. Ngoài ra, để xác nhận khả năng sử dụng như dược phẩm, xác nhận rằng các hợp chất này không biểu hiện độc tính tế bào.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ngăn chặn” đề cập đến bất kỳ hành động nào ức chế hoặc làm chậm sự xuất hiện, lây lan, và tái phát của bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế, và thuật ngữ “điều trị” đề cập đến bất kỳ hành động nào trong đó các triệu chứng của bệnh được cải thiện hoặc thay đổi có lợi bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Như đã mô tả ở trên, vì hợp chất theo sáng chế không chỉ ức chế sự kết tụ hoặc quá trình tăng phosphoryl hóa của protein tau, mà còn không biểu hiện độc tính đối với các tế bào, dược phẩm chứa hợp chất này làm hoạt chất có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau. Bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau mà được phẩm theo sáng chế có thể được áp dụng có thể là bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng sa sút trí tuệ do mạch máu, đột quỵ cấp tính, chấn thương, bệnh mạch máu não, chấn thương dây não, chấn thương tủy sống, ngoại vi bệnh thần kinh, bệnh võng mạc, bệnh tăng nhãn áp hoặc bệnh tau. Các ví dụ không giới hạn về bệnh tau có thể bao gồm bệnh não do chấn thương mãn tính (chronic traumatic encephalopathy: CTE), bệnh tau nguyên phát liên quan đến tuổi, liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa vỏ não, bệnh Pick, bệnh hạt argyrophilic (argyrophilic grain disease: AGD), chứng mất trí trước thái dương (frontotemporal dementia: FTD), bệnh parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh

Lytico-bodig (phức hợp Parkinson-chứng mất trí nhớ của đảo Guam), u thần kinh đệm, u tế bào hạch, u màng não, bệnh Parkinson sau não, viêm não xơ cứng bán cấp, bệnh não do chì, xơ cứng củ, thoái hóa thần kinh liên quan đến pantothenat kinaza, bệnh mỡ máu, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, và chấn thương sọ não.

Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm chất mang dược dụng, chất pha loãng, hoặc tá dược, có thể được điều chế và sử dụng ở nhiều dạng khác nhau như công thức dùng qua đường uống như bột, hạt mịn, viên nén, viên nang, huyền phù, nhũ tương, xi-rô, bình xịt, và thuốc tiêm thuộc dạng dung dịch tiêm vô trùng theo phương pháp chung cho từng mục đích sử dụng, và có thể dùng theo đường uống hoặc có thể dùng theo nhiều đường khác nhau như tiêm tĩnh mạch, tiêm trong màng bụng, tiêm dưới da, tiêm trực tràng, và tiêm ngoài da. Các ví dụ về chất mang, tá dược, hoặc chất pha loãng thích hợp có trong chế phẩm này có thể bao gồm lactoza, đextroza, sucroza, sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, cao su keo, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, nước, metylhydroxybenzoat, propylhydroxybenzoat, talc, magie stearat, và dầu khoáng. Chế phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm chất độn, chất chống kết tụ, chất bôi trơn, chất giữ ẩm, chất tạo hương vị, chất nhũ hóa, chất bảo quản, và chất tương tự.

Các chế phẩm rắn để uống bao gồm viên nén, viên thuốc, bột, hạt mịn, viên nang, và tương tự, và chế phẩm rắn được điều chế bằng cách trộn một hoặc nhiều tá dược, chẳng hạn như tinh bột, canxi cacbonat, sucroza, lactoza và gelatin với chế phẩm. Trong khi đó, ngoài tá dược đơn giản, có thể sử dụng chất bôi trơn như magie stearat hoặc talc.

Như chế phẩm dạng lỏng dùng để uống, hỗn dịch, dung dịch dùng trong cơ thể, nhũ tương, xi rô, và dạng tương tự có thể được lấy làm ví dụ, và chế phẩm dạng lỏng dùng để uống có thể bao gồm các tá dược khác nhau, chẳng hạn như chất làm ẩm, chất làm ngọt, chất thơm, và chất bảo quản ngoài nước và parafin lỏng, thường được sử dụng làm chất pha loãng đơn giản.

Các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung môi nước, dung môi không nước, chất huyền phù, chất nhũ hóa, chế phẩm đông khô, và thuốc đạn đã được tiệt trùng. Là dung môi không chứa nước hoặc chất huyền phù, có thể sử dụng propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu, este có thể tiêm được như etyloleat,

hoặc tương tự. Như cơ chất của thuốc đạn, witepsol, macrogol, twin 61, dầu cacao, dầu laurin, glyxerogelatin, hoặc tương tự có thể được sử dụng. Trong khi đó, thuốc tiêm có thể bao gồm các phụ gia thông thường như chất hòa tan, chất đẳng trương, chất huyền phù, chất nhũ hóa, chất ổn định và chất bảo quản.

Chế phẩm này có thể được điều chế bằng phương pháp trộn, tạo hạt, hoặc phủ thông thường, và có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng đến 75% trọng lượng, tốt hơn là khoảng 0,1% trọng lượng đến 50% trọng lượng. Công thức đơn vị dành cho động vật có vú nặng khoảng 50 kg đến 70 kg chứa khoảng 10 mg đến 200 mg hoạt chất.

Trong trường hợp này, chế phẩm theo sáng chế được sử dụng với lượng hiệu quả được dụng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hiệu quả được dụng” đề cập đến lượng đủ để điều trị bệnh với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý áp dụng cho điều trị y tế và không gây các tác dụng phụ, và mức độ của lượng hiệu quả có thể được xác định tùy thuộc vào tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, loại bệnh, mức độ nghiêm trọng, hoạt tính của thuốc, độ nhạy cảm với thuốc, cách dùng, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, thời gian điều trị, các yếu tố bao gồm các loại thuốc được sử dụng phối hợp hoặc đồng thời và các yếu tố khác đã biết trong lĩnh vực y tế. Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng tác nhân trị liệu riêng lẻ hoặc được sử dụng kết hợp với các tác nhân trị liệu khác, có thể được sử dụng tuần tự hoặc đồng thời với tác nhân trị liệu thông thường, và có thể được sử dụng trong liều đơn hoặc nhiều liều. Điều quan trọng là sử dụng lượng tối thiểu có khả năng đạt được hiệu quả tối đa mà không có các tác dụng phụ khi xem xét tất cả các yếu tố trên, có thể dễ dàng xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Ví dụ, vì liều lượng có thể tăng hoặc giảm tùy thuộc vào đường dùng, mức độ nghiêm trọng của bệnh, giới tính, cân nặng, tuổi tác, v.v., nên liều lượng không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Liều lượng ưu tiên của hợp chất theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào tình trạng và cân nặng của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh, dạng thuốc, và đường dùng và thời gian dùng, nhưng có thể được lựa chọn thích hợp bởi những người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Tuy nhiên, để đạt hiệu quả mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với lượng từ 0,0001 mg/kg đến 100 mg/kg (trọng

lượng cơ thể), tốt hơn là 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg (trọng lượng cơ thể) mỗi ngày. Hợp chất này có thể được sử dụng một lần/ngày hoặc nhiều lần/ngày với các liều chia nhỏ qua đường uống hoặc đường tiêm.

Khía cạnh thứ bảy của sáng chế là đề xuất phương pháp để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế cho đối tượng có nhu cầu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” đề cập đến bất kỳ động vật nào bao gồm khỉ, bò, ngựa, cừu, lợn, gà, gà tây, chim cút, mèo, chó, chuột, thỏ, và chuột bạch ngoài con người, đã phát triển hoặc có thể phát triển bệnh gây ra bởi sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau. Các bệnh này có thể được ngăn ngừa hoặc điều trị hiệu quả bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế cho đối tượng. Ngoài ra, do dược phẩm theo sáng chế thể hiện tác dụng điều trị bằng cách ức chế sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau, tác dụng hiệp đồng có thể được thể hiện bằng cách sử dụng dược phẩm này kết hợp với chất điều trị thông thường.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sử dụng” đề cập đến việc cung cấp chất định trước cho bệnh nhân bằng bất kỳ phương pháp thích hợp nào, và đường dùng chế phẩm theo sáng chế có thể là bất kỳ đường thông thường nào miễn là chất này có thể tiếp cận được mô đích. Chế phẩm này có thể được sử dụng qua đường tiêm trong phúc mạc, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm trong da, dùng qua đường uống, dùng tại chỗ, dùng trong mũi, dùng trong phổi, hoặc dùng trong trực tràng, tuy nhiên sáng chế này không bị giới hạn ở đó. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bởi bất kỳ thiết bị nào có khả năng di chuyển hoạt chất đến tế bào đích. Các cách dùng và công thức được ưu tiên bao gồm thuốc tiêm tĩnh mạch, thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm trong da, thuốc tiêm bắp và thuốc tiêm từng giọt. Thuốc tiêm có thể được điều chế bằng dung môi nước như dung dịch nước muối sinh lý hoặc dung dịch Ringer, hoặc dung môi không chứa nước như dầu thực vật, este axit béo cao hơn (ví dụ, etyl oleat), hoặc rượu (ví dụ, etanol, rượu benzyl, propylen glycol, hoặc glycerin), và có thể bao gồm chất mang dược phẩm như chất ổn định để ngăn chặn sự biến tính (ví dụ, axit ascorbic, natri hydro sulfite, natri pyrosulfite, BHA, tocopherol hoặc EDTA), chất nhũ hóa, chất đệm để kiểm soát độ pH, hoặc chất bảo quản để ức chế sự phát triển của các vi sinh vật (ví dụ, phenyl thủy ngân nitrat, thimerosal, benzalkonium clorua, phenol, cresol hoặc rượu benzyl).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa trên các ví dụ và ví dụ thực nghiệm. Tuy nhiên, các ví dụ và ví dụ thử nghiệm này chỉ nhằm minh họa cho sáng chế, và phạm vi bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ và ví dụ thử nghiệm này.

Ví dụ 1: Điều chế (1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 1)

Bước 1-1: Điều chế 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one

2,0 M dung dịch amoniac (3,4 mL, 6,80 mmol) được bổ sung vào 7-nitro-1H-isochromen-1-one (130 mg, 0,68 mmol) để thu được hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ trong lò vi sóng. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được làm rắn lại bằng nước cất và lọc để thu được 73 mg (hiệu suất: 56%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H).

Bước 1-2: Điều chế 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one

7-Nitroisoquinolin-1(2H)-one (70 mg, 0,37 mmol) thu được ở bước 1-1 được hòa tan trong 10% Pd/C (78 mg, 0,07 mmol) và 1,4-dioxan, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ dưới áp suất hydro. Khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 27 mg (hiệu suất: 46%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 7,40–7,20 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 7,0$ Hz, 5,5 Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H).

Bước 1-3: Điều chế (1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

7-Aminoisoquinolin-1(2H)-one (20 mg, 0,12 mmol) thu được ở bước 1-2 và natri nitrit (13 mg, 0,19 mmol) được hòa tan trong etanol dưới áp suất nitơ, và 1,0 M dung dịch nước axit clohydric (0,4 mL, 0,37 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút để tạo thành muối diazoni.

Malononitril (16 mg, 0,25 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng chứa muối diazoni, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 6,0 sử dụng dung dịch nước natri hydroxit và sau đó được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 20 mg (hiệu suất: 67%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,22 (s, 1H), 11,33 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,1$ Hz, 5,8 Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 2: Điều chế (2-metyl-1-oxo-1,2-dihiđroisoquinolin-7-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 2)

Bước 2-1: Điều chế 7-nitro-1*H*-isochromen-1-one

2-Metyl-5-nitrobenzoic axit (500 mg, 2,76 mmol) được hòa tan trong đimetylformamit (DMF, 10 mL), và *N,N*-đimetylformamit đimetyl axetal (1,10 mL, 8,23 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 65 mg (hiệu suất: 12%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,61 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

Bước 2-2: Điều chế 2-metyl-7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one

1,0 M metylamin (10,5 mL, 20,93 mmol) được bổ sung vào 7-nitro-1*H*-isochromen-1-one (200 mg, 1,05 mmol) thu được ở bước 2-1, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và điclorometan để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 126 mg (hiệu suất:

59%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H).

Bước 2-3: Điều chế 7-amino-2-metylisoquinolin-1(2H)-one

49 mg (hiệu suất: 57%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 2-metyl-7-nitroisoquinolin-1(2H)-one (100 mg, 0,49 mmol) thu được ở bước 2-2 nêu trên được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36–7,29 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,44 (s, 3H).

Bước 2-4: Điều chế (2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

49 mg (hiệu suất: 85%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 7-amino-2-metylisoquinolin-1(2H)-one (40 mg, 0,23 mmol) thu được ở bước 2-3 nêu trên được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,25 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H).

Ví dụ 3: Điều chế (2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 3)

Bước 3-1: Điều chế 2-isopropyl-7-nitroisoquinolin-1(2H)-one

Isopropylamin (0,27 mL, 3,14 mmol) và metanol (3 mL) được bổ sung vào 7-nitro-1H-isochromen-1-one (30 mg, 0,16 mmol) thu được ở bước 2-1 của Ví dụ 2 nêu trên, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ trong lò vi sóng. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và được hóa rắn với ete và hexan và lọc để thu được 20 mg (hiệu suất: 54%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,38 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Bước 3-2: Điều chế 7-amino-2-isopropylisoquinolin-1(2*H*)-one

54 mg (hiệu suất: 89%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 2-isopropyl-7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one (70 mg, 0,30 mmol) thu được ở bước 3-1 nêu trên được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,38 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Bước 3-3: Điều chế (2-isopropyl-1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-7-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

30 mg (hiệu suất: 72%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 7-amino-2-isopropylisoquinolin-1(2*H*)-one (30 mg, 0,15 mmol) thu được ở bước 3-2 nêu trên được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,19 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ 4: Điều chế (1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 4)

Bước 4-1: Điều chế 5-nitro-1*H*-isochromen-1-one

88 mg (hiệu suất: 42%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 2-1 của Ví dụ 2 nêu trên, ngoại trừ 2-metyl-3-nitrobenzoic axit (200 mg, 1,10 mmol) được sử dụng thay cho 2-metyl-5-nitrobenzoic axit.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,69–8,61 (m, 1H), 8,49 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H).

Bước 4-2: Điều chế 5-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one

45 mg (hiệu suất: 45%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-1 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-nitro-1*H*-isochromen-1-one (100 mg, 0,52 mmol) thu được ở bước 4-1 nêu trên được sử dụng thay cho 7-nitro-1*H*-isochromen-1-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

Bước 4-3: Điều chế 5-amino-2-isoquinolin-1(2*H*)-one

18 mg (hiệu suất: 42%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one (50 mg, 0,26 mmol) thu được ở bước 4-2 nêu trên được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,4$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H).

Bước 4-4: Điều chế (1-oxo-1,2-dihiđroisoquinolin-5-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

6 mg (hiệu suất: 38%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-2-isoquinolin-1(2*H*)-one (30 mg, 0,15 mmol) thu được ở bước 4-3 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,3$ Hz, 5,8 Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H).

Ví dụ 5: Điều chế (2-metyl-1-oxo-1,2-dihiđroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 5)

Bước 5-1: Điều chế 2-metyl-5-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one

37 mg (hiệu suất: 47%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 2-2 của Ví dụ 2 nêu trên, ngoại trừ 5-nitro-1*H*-isochromen-1-one (74 mg, 0,39 mmol) được sử dụng thay cho 7-nitro-1*H*-isochromen-1-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,7$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H).

Bước 5-2: Điều chế 5-amino-2-metylisquinolin-1(2H)-one

30 mg (hiệu suất: 69%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 2-metyl-5-nitroisquinolin-1(2H)-one (50 mg, 0,24 mmol) thu được ở bước 5-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

Bước 5-3: Điều chế (2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisquinolin-5-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

31 mg (hiệu suất: 86%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-2-metylisquinolin-1(2H)-one (25 mg, 0,14 mmol) thu được ở bước 5-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform- d) δ 9,87 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H).

Ví dụ 6: Điều chế (2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 6)

Bước 6-1: Điều chế 2-isopropyl-5-nitroisquinolin-1(2H)-one

11 mg (hiệu suất: 30%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 3-1 của Ví dụ 3 nêu trên, ngoại trừ 5-nitro-1H-isochromen-1-one (30 mg, 0,16 mmol) được sử dụng thay cho 7-nitro-1H-isochromen-1-one.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,80 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,35 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Bước 6-2: Điều chế 5-amino-2-isopropylisoquinolin-1(2*H*)-one

34 mg (hiệu suất: 99%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 2-isopropyl-5-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one (40 mg, 0,17 mmol) thu được ở bước 6-1 nêu trên được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,55–6,42 (m, 1H), 5,40 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Bước 6-3: Điều chế (2-isopropyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

22 mg (hiệu suất: 79%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-2-isopropylisoquinolin-1(2*H*)-one (20 mg, 0,10 mmol) thu được ở bước 6-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72–7,58 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,18 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ 7: Điều chế (2,3-dimetyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 7)

Bước 7-1: Điều chế 3-metyl-5-nitro-1*H*-isochromen-1-one

Axetylaxeton (1,04 mL, 10,16 mmol), đồng (13 mg, 0,20 mmol), kali *tert*-butoxit (456 mg, 4,06 mmol), và *tert*-butylalcohol (10 mL) được bổ sung vào 2-bromo-3-nitrobenzoic axit (500 mg, 2,03 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ trong lò vi sóng. Khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng cách thêm dung dịch nước axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 68 mg (hiệu suất: 16%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,58 (dt, $J = 7,8$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J

= 8,2 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,38 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Bước 7-2: Điều chế 2,3-đimetyl-5-nitroisoquinolin-1(2H)-one

56 mg (hiệu suất: 88%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 2-2 của Ví dụ 2 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-5-nitro-1H-isochromen-1-one (60 mg, 0,29 mmol) thu được ở bước 7-1 được sử dụng thay cho 7-nitro-1H-isochromen-1-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Bước 7-3: Điều chế 5-amino-2,3-đimetylisoquinolin-1(2H)-one

13 mg (hiệu suất: 29%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 2,3-đimetyl-5-nitroisoquinolin-1(2H)-one (50 mg, 0,23 mmol) thu được ở bước 7-2 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Bước 7-4: Điều chế (2,3-đimetyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

13 mg (hiệu suất: 92%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-2,3-đimetylisoquinolin-1(2H)-one (10 mg, 0,05 mmol) thu được ở bước 7-3 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Ví dụ 8: Điều chế (2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 8)

Bước 8-1: Điều chế 6-aminoisoquinolin-2(1H)-one

34 mg (hiệu suất: 13%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như

trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-nitroisoquinolin-2(1*H*)-one (300 mg, 1,58 mmol) được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H).

Bước 8-2: Điều chế (2-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-6-yl)carbohydrazonoyl đixyanua

17 mg (hiệu suất: 59%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-aminoisoquinolin-2(1*H*)-one (20 mg, 0,12 mmol) thu được ở bước 8-1 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H).

Ví dụ 9: Điều chế (6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 9)

Bước 9-1: Điều chế 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

4-Flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin (500 mg, 2,92 mmol) và carbonyliimidazol (CDI, 1,44 g, 8,77 mmol) được hòa tan trong DMF trong áp suất nitơ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 512 mg (hiệu suất: 89%) của hợp chất nêu trên.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H).

Bước 9-2: Điều chế 5-flo-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

Sau khi 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (450 mg, 2,28 mmol) thu được ở bước 9-1 được hòa tan trong DMF dưới áp suất nitơ, 1,8-điazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU, 1,02 mL, 6,84 mmol) và methyl iodua (0,42 mL, 6,84 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 1 giờ đến 5 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 328 mg (hiệu suất: 64%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 7,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H).

Bước 9-3: Điều chế 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

5-Flo-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (250 mg, 1,11 mmol) thu được ở bước 9-2 và sắt (496 mg, 8,88 mmol) được hòa tan trong axetic axit dưới áp suất nito, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 190 mg (hiệu suất: 88%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 6,84 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Bước 9-4: Điều chế (6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

5-Amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (100 mg, 0,51 mmol) thu được ở bước 9-3 và 35% dung dịch nước axit clohydric (0,2 mL) được hòa tan trong nước cất dưới áp suất nito và natri nitrit (65 mg, 0,77 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút để tạo ra muối diazoni. Malononitril (51 mg, 0,77 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng chứa muối diazoni, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 11 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 28 mg (hiệu suất: 20%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 7,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 10,8$ Hz,

1H), 3,43 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

Ví dụ 10: Điều chế (6-cloro-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 10)

Bước 10-1: Điều chế 5-cloro-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

882 mg (hiệu suất: 77%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 4-cloro-5-nitrobenzen-1,2-điamin (1 g, 5,33 mmol) được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (s, 1H).

Bước 10-2: Điều chế 5-cloro-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

410 mg (hiệu suất: 73%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-cloro-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (500 mg, 2,34 mmol) thu được ở bước 10-1 được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

Bước 10-3: Điều chế 5-amino-6-cloro-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

190 mg (hiệu suất: 88%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-3 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-cloro-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (250 mg, 1,03 mmol) thu được ở bước 10-2 được sử dụng thay cho 5-flo-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 6,84 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Bước 10-4: Điều chế (6-cloro-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

28 mg (hiệu suất: 20%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-6-cloro-1,3-đimetyl-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (100 mg, 0,51 mmol) thu được ở bước 10-3 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

Ví dụ 11: Điều chế (7-cloro-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 11)

Bước 11-1: Điều chế 4-cloro-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

720 mg (hiệu suất: 63%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 3-cloro-5-nitrobenzen-1,2-điamin (2,63 g, 15,99 mmol) được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Bước 11-2: Điều chế 4-cloro-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

412 mg (hiệu suất: 73%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 4-cloro-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (500 mg, 2,34 mmol) thu được ở bước 11-1 được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

Bước 11-3: Điều chế 6-amino-4-cloro-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

154 mg (hiệu suất: 71%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-3 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 4-cloro-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (250 mg, 1,03 mmol) thu được ở bước 11-2 được sử dụng thay cho 5-flo-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 6,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Bước 11-4: Điều chế (7-cloro-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

42 mg (hiệu suất: 41%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-4-cloro-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (100 mg, 0,47 mmol) thu được ở bước 11-3 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,20 (s, 2H), 3,58 (s, 3H).

Ví dụ 12: Điều chế (1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 12)

Bước 12-1: Điều chế 6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

5-Nitropyridin-2,3-điamin (600 mg, 3,89 mmol) và *N,N'*-disuxinimidyl cacbonat (15 g, 5,84 mmol) được hòa tan trong axetonitril dưới áp suất nitơ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được lọc bằng axetonitril để thu được 570 mg (hiệu suất: 81%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 11,00 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Bước 12-2: Điều chế 1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

351 mg (hiệu suất: 76%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (400 mg, 2,22 mmol) thu được ở bước 12-1 được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

Bước 12-3: Điều chế 6-amino-1,3-đimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

1,3-Đimetyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (300 mg, 1,44 mmol) thu được ở bước 12-2 và 10% Pd/C (307 mg, 0,29 mmol) được hòa tan trong metanol, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được lọc bằng metanol, và dịch lọc được cô đặc để thu được 241 mg (hiệu suất: 94%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,4 Hz,

1H), 4,49 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

Bước 12-4: Điều chế (1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

100 mg (hiệu suất: 47%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1,3-đimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (150 mg, 0,84 mmol) thu được ở bước 12-3 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

Ví dụ 13: Điều chế (2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 13)

Bước 13-1: Điều chế 6-aminobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one

6-Nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one (200 mg, 1,02 mmol) được hòa tan trong etanol/nước dưới áp suất nitơ, Fe (228 mg, 4,08 mmol) và amoni clorua (545 mg, 10,19 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 83 mg (hiệu suất: 49%) của hợp chất nêu trên.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H).

Bước 13-2: Điều chế (2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

34 mg (hiệu suất: 47%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-aminobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one (50 mg, 0,30 mmol) thu được ở bước 13-1 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

Ví dụ 14: Điều chế (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 14)

Bước 14-1: Điều chế 3-metyl-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one

68 mg (hiệu suất: 64%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one (100 mg, 0,48 mmol) được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H).

Bước 14-2: Điều chế 6-amino-3-metylbenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one

79 mg (hiệu suất: 91%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one (100 mg, 0,48 mmol) thu được ở bước 14-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng làm dung môi thay cho 1,4-đioxan.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

Bước 14-3: Điều chế (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

94 mg (hiệu suất: 83%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-metylbenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 14-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H).

Ví dụ 15: Điều chế (2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 15)

Bước 15-1: Điều chế 6-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one

131 mg (hiệu suất: 78%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như

trong bước 14-2 của Ví dụ 14 nêu trên, ngoại trừ 6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one được sử dụng thay cho 3-metyl-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H).

Bước 15-2: Điều chế (2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

115 mg (hiệu suất: 76%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 15-1 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,77 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Ví dụ 16: Điều chế (3-metyl-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 16)

Bước 16-1: Điều chế 3-metyl-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one

282 mg (hiệu suất: 87%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

Bước 16-2: Điều chế 6-amino-3-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one

111 mg (hiệu suất: 88%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 14-2 của Ví dụ 14 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 16-1 được sử dụng thay cho 3-metyl-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

Bước 16-3: Điều chế (3-metyl-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-6-

yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

107 mg (hiệu suất: 73%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 16-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H).

Ví dụ 17: Điều chế (1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 17)

Bước 17-1: Điều chế *N*-metyl-2,4-đinitroanilin

1-Chloro-2,4-đinitrobenzen (3 g, 14,81 mmol) được hòa tan trong THF dưới áp suất nito, 2,0 M metylamin (37,03 mL, 74,06 mmol) đã hòa tan trong THF được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được hóa rắn với ete và lọc để thu được 2,81 g (hiệu suất: 96%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 8,99 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,35–8,32 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H).

Bước 17-2: Điều chế *N*¹-metyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin

Sau khi *N*-metyl-2,4-đinitroanilin (300 mg, 1,52 mmol) thu được ở bước 17-1 được hòa tan trong metanol, natri sulfua (356 mg, 4,57 mmol) và natri hydro cacbonat (384 mg, 4,57 mmol) đã hòa tan trong nước cất được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới áp suất nito ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được hóa rắn với ete và lọc để thu được 193 mg (hiệu suất: 76%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 7,68 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, $J =$

2,8 Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,96 (s, 3H).

Bước 17-3: Điều chế 1-metyl-5-nitro-1,3-đihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-one

Sau khi *N*¹-metyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin (900 mg, 5,38 mmol) thu được ở bước 17-2 được hòa tan trong DMF, CDI (2,56 g, 16,15 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới áp suất nitơ ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được hóa rắn với ete và lọc để thu được 568 mg (hiệu suất: 55%) của hợp chất nêu trên.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,47 (s, 3H).

Bước 17-4: Điều chế 5-amino-1-metyl-1,3-đihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-one

306 mg (hiệu suất: 91%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-metyl-5-nitro-1,3-đihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-one (400 mg, 2,07 mmol) thu được ở bước 17-3 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one, và metanol được sử dụng làm dung môi thay cho 1,4-dioxan.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 9,37 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

Bước 17-5: Điều chế (1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

62 mg (hiệu suất: 17%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1-metyl-1,3-đihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-one (250 mg, 1,53 mmol) thu được ở bước 17-4 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,12–7,10 (m, 2H), 3,27 (s, 3H).

Ví dụ 18: Điều chế (3-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 18)

Bước 18-1: Điều chế 3-isopropyl-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one

162 mg (hiệu suất: 44%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one được sử dụng thay cho 5-flu-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và 2-iodopropan được sử dụng thay cho methyl iodua.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz), 8,26 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,4 Hz), 7,67 (d, *J* = 9,2 Hz), 4,97–4,90 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Bước 18-2: Điều chế 6-amino-3-isopropylbenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one

112 mg (hiệu suất: 85%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 14-2 của Ví dụ 14 nêu trên, ngoại trừ 3-isopropyl-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 18-1 được sử dụng thay cho 3-metyl-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,76–4,69 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Bước 18-3: Điều chế (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

109 mg (hiệu suất: 80%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-isopropylbenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 18-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flu-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,81–4,74 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Ví dụ 19: Điều chế (3-(điflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 19)

Bước 19-1: Điều chế 3-(điflometyl)-6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one

Sau khi 6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one (300 mg, 1,53 mmol) được hòa tan trong DMF dưới áp suất nitơ, natri 2-cloro-2,2-đifloaxetat (467 mg, 3,06 mmol) và DBU

(0,46 mL, 3,06 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được hóa rắn với metanol và lọc để thu được 176 mg (hiệu suất: 47%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 8,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 57,2$ Hz, 1H).

Bước 19-2: Điều chế 6-amino-3-(điflometyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one

125 mg (hiệu suất: 95%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-(điflometyl)-6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-one thu được ở bước 19-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho 1,4-dioxan.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 7,55 (t, $J = 58,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H).

Bước 19-3: Điều chế (3-(điflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

85 mg (hiệu suất: 63%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-(điflometyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one thu được ở bước 19-2 thay cho 5-amino-6-flo-1,3-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 56,8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H).

Ví dụ 20: Điều chế (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 20)

Bước 20-1: Điều chế 3-isopropyl-6-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one

201 mg (hiệu suất: 54%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, và 2-iodopropan được

sử dụng thay cho metyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 8,23 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,72–4,65 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Bước 20-2: Điều chế 6-amino-3-isopropylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one

124 mg (hiệu suất: 85%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-isopropyl-6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-one thu được ở bước 20-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho 1,4-dioxan.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,48–4,41 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Bước 20-3: Điều chế (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

99 mg (hiệu suất: 59%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-isopropylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one thu được ở bước 20-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-fluoro-1,3-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47–7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,51–4,44 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ 21: Điều chế (3-(điflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 21)

Bước 21-1: Điều chế 3-(điflometyl)-6-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one

144 mg (hiệu suất: 38%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 19-1 của Ví dụ 19 nêu trên, ngoại trừ 6-nitrobenzo[d]oxazol-2(3H)-one (300 mg, 1,67 mmol) được sử dụng thay cho 6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 8,34–8,30 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 57,6$ Hz, 1H).

Bước 21-2: Điều chế 6-amino-3-(điflometyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one

110 mg (hiệu suất: 98%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-(diflometyl)-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 21-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho 1,4-dioxan.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 7,68 (t, $J = 58,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H) 4,91 (s, 2H).

Bước 21-3: Điều chế (3-(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

85 mg (hiệu suất: 63%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-(diflometyl)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 21-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (t, $J = 57,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 2H).

Ví dụ 22: Điều chế (1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 22)

Bước 22-1: Điều chế 1,3-dimetyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

207 mg (hiệu suất: 64%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 8,09 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,2 Hz), 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz), 3,51 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

Bước 22-2: Điều chế 5-amino-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

105 mg (hiệu suất: 82%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1,3-dimetyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 22-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho 1,4-dioxan.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,43–6,40 (m, 2H),

4,38 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Bước 22-3: Điều chế (1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

11 mg (hiệu suất: 8%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 22-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp ethanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 7,18–7,14 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Ví dụ 23: Điều chế (1,3-điisopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 23)

Bước 23-1: Điều chế 1,3-điisopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

204 mg (hiệu suất: 46%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và 2-iodopropan được sử dụng thay cho methyl iodua.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 8,05–8,02 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,80–4,72 (m, 2H), 1,58–1,54 (m, 12H).

Bước 23-2: Điều chế 5-amino-1,3-điisopropyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

118 mg (hiệu suất: 89%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1,3-điisopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 23-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho 1,4-dioxan.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,62–4,54 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,46–1,43 (m, 12H).

Bước 23-3: Điều chế (1,3-điisopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

12 mg (hiệu suất: 10%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1,3-diisopropyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 23-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,22–7,20 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,61–4,55 (m, 2H), 1,44–1,42 (m, 12H).

Ví dụ 24: Điều chế (1,3-bis(điflometyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 24)

Bước 24-1: Điều chế 1,3-bis(điflometyl)-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

179 mg (hiệu suất: 38%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 19-1 của Ví dụ 19 nêu trên, ngoại trừ 5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one được sử dụng thay cho 6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 8,33 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83–7,53 (m, 2H).

Bước 24-2: Điều chế 5-amino-1,3-bis(điflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

69 mg (hiệu suất: 96%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1,3-bis(điflometyl)-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 24-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho 1,4-dioxan.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 7,62–7,32 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H).

Bước 24-3: Điều chế (1,3-bis(điflometyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

45 mg (hiệu suất: 58%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-4 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1,3-bis(điflometyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 24-2 được sử dụng thay cho 5-amino-6-flo-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và dung dịch hỗn hợp etanol và nước theo tỷ lệ 1:3 được dùng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93–7,61 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49–7,42 (m, 2H).

Ví dụ 25: Điều chế (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 25)

Bước 25-1: Điều chế 1-metyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one

123 mg (hiệu suất: 38%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-nitroquinolin-2(1H)-one được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 9,4$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H).

Bước 25-2: Điều chế 6-amino-1-metylquinolin-2(1H)-one

56 mg (hiệu suất: 59%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 13-2 của Ví dụ 13 nêu trên, ngoại trừ 1-metyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one thu được ở bước 25-1 được sử dụng thay cho 6-nitrobenzo[d]thiazol-2(3H)-one, và THF và nước được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Bước 25-3: Điều chế (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

55 mg (hiệu suất: 77%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1-metylquinolin-2(1H)-one thu được ở bước 25-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ví dụ 26: Điều chế (4-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 26)

Bước 26-1: Điều chế 4-metyl-6-nitroquinolin-2(1*H*)-one

Sau khi 4-metylquinolin-2(1*H*)-one (1 g, 6,28 mmol) được hòa tan trong sulfuric axit (4 mL), 65% dung dịch hỗn hợp axit nitric (0,5 mL) và sulfuric axit (0,5mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng, nước cất (30 mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C và lọc để thu được 1,08 g (hiệu suất: 84%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H).

Bước 26-2: Điều chế 6-amino-4-metylquinolin-2(1*H*)-one

47 mg (hiệu suất: 37%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 13-2 của Ví dụ 13 nêu trên, ngoại trừ 4-metyl-6-nitroquinolin-2(1*H*)-one thu được ở bước 26-1 được sử dụng thay cho 6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-one, và THF và nước được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,87–6,78 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Bước 26-3: Điều chế (4-metyl-2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

48 mg (hiệu suất: 83%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-4-metylquinolin-2(1*H*)-one thu được ở bước 26-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,13 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

Ví dụ 27: Điều chế (1,4-đimetyl-2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 27)

Bước 27-1: Điều chế 1,4-đimetyl-6-nitroquinolin-2(1*H*)-one

206 mg (hiệu suất: 38%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 4-metyl-6-nitroquinolin-2(1*H*)-one được sử dụng thay cho 5-flu-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,42 (ddd, $J = 9,3$ Hz, 2,6 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 9,4$ Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Bước 27-2: Điều chế 6-amino-1,4-đimetylquinolin-2(1H)-one

33 mg (hiệu suất: 19%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 13-2 của Ví dụ 13 nêu trên, ngoại trừ 1,4-đimetyl-6-nitroquinolin-2(1H)-one thu được ở bước 27-1 được sử dụng thay cho 6-nitrobenzo[*d*]thiazol-2(3H)-one, và THF và nước được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,25 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Bước 27-3: Điều chế (1,4-đimetyl-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

55 mg (hiệu suất: 77%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1,4-đimetylquinolin-2(1H)-one thu được ở bước 27-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 28: Điều chế (3-metyl-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 28)

Bước 28-1: Điều chế 3-metyl-5-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-one

226 mg (hiệu suất: 70%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-nitrobenzo[*d*]đioxol-2(3H)-one được sử dụng thay cho 5-fluor-6-nitro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H).

Bước 28-2: Điều chế 5-amino-3-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-one

150 mg (hiệu suất: 88%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-5-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3H)-

one thu được ở bước 28-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

Bước 28-3: Điều chế (3-metyl-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

73 mg (hiệu suất: 38%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-metylbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 28-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,2 Hz, 1H).

Ví dụ 29: Điều chế (3-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 29)

Bước 29-1: Điều chế 3-isopropyl-5-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one

94 mg (hiệu suất: 25%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 28-1 của Ví dụ 28 nêu trên, ngoại trừ 2-iodopropan được sử dụng thay cho metyl ioda.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,62 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Bước 29-2: Điều chế 5-amino-3-isopropylbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one

48 mg (hiệu suất: 61%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-isopropyl-5-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 29-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,37 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Bước 29-3: Điều chế (3-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

9 mg (hiệu suất: 15%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong

bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-isopropylbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 29-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,51 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 30: Điều chế (3-(điflometyl)-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 30)

Bước 30-1: Điều chế 3-(điflometyl)-5-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one

104 mg (hiệu suất: 27%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 28-1 của Ví dụ 28 nêu trên, ngoại trừ natri 2-cloro-2,2-đifloaxetat được sử dụng thay cho methyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H).

Bước 30-2: Điều chế 5-amino-3-(điflometyl)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one

Hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-(điflometyl)-5-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 30-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần thanh lọc bổ sung.

Bước 30-3: Điều chế (3-(điflometyl)-2-oxo-2,3-đihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

30 mg (hiệu suất: 22%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-(điflometyl)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 30-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,85–7,81 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,1 Hz, 1H).

Ví dụ 31: Điều chế (1,3,6-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 31)

Bước 31-1: Điều chế 5-metyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

67 mg (hiệu suất: 29%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như

trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 4-metyl-5-nitrobenzen-1,2-điamin được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

Bước 31-2: Điều chế 1,3,5-trimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

268 mg (hiệu suất: 78%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-metyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 31-1 được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H), 2,60 (s, 3H).

Bước 31-3: Điều chế 5-amino-1,3,6-trimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

169 mg (hiệu suất: 78%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1,3,5-trimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 31-2 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,73 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,20 (d, $J = 5,0$ Hz, 6H), 2,09 (s, 3H).

Bước 31-4: Điều chế (1,3,6-trimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

20 mg (hiệu suất: 10%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1,3,6-trimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-one thu được ở bước 31-3 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,31 (d, $J = 2,7$ Hz, 6H), 2,38 (s, 3H).

Ví dụ 32: Điều chế (6-metoxi-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 32)

Bước 32-1: Điều chế 5-metoxi-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

336 mg (hiệu suất: 98%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 4-metoxi-5-nitrobenzen-1,2-điamin được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Bước 32-2: Điều chế 5-metoxi-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

224 mg (hiệu suất: 66%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 5-metoxi-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 32-1 được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

Bước 32-3: Điều chế 5-amino-6-metoxi-1,3-đimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

78 mg (hiệu suất: 44%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-metoxi-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 32-2 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,78 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Bước 32-4: Điều chế (6-metoxi-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

37 mg (hiệu suất: 54%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-6-metoxi-1,3-đimetyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-one thu được ở bước 32-3 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Ví dụ 33: Điều chế (7-metoxi-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 33)

Bước 33-1: Điều chế 4-metoxi-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

509 mg (hiệu suất: 89%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 3-metoxi-5-nitrobenzen-1,2-điamin được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Bước 33-2: Điều chế 4-metoxi-1,3-đimetyl-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

119 mg (hiệu suất: 70%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 4-metoxi-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one thu được ở bước 33-1 được sử dụng thay cho 5-flo-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Bước 33-3: Điều chế 6-amino-4-metoxi-1,3-đimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

15 mg (hiệu suất: 16%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 4-metoxi-1,3-đimetyl-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one thu được ở bước 33-2 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,04 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,17 (s, 2H).

Bước 33-4: Điều chế (7-metoxi-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

20 mg (hiệu suất: 30%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-4-metoxi-1,3-đimetyl-1H-benzo[d]imidazol-one thu được ở bước 33-3 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-

1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,00 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Ví dụ 34: Điều chế (1,3-điisopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 34)

Bước 34-1: Điều chế 1,3-điisopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

387 mg (hiệu suất: 30%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one được sử dụng thay cho 5-fluoro-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và 2-iodopropan được sử dụng thay cho methyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,72 (dhept, $J = 16,6$ Hz, 6,9 Hz, 2H), 1,50 (dd, $J = 16,1$ Hz, 6,9 Hz, 12H).

Bước 34-2: Điều chế 6-amino-1,3-điisopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

162 mg (hiệu suất: 42%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 28-2 của Ví dụ 28 nêu trên, ngoại trừ 1,3-điisopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 34-1 được sử dụng thay cho 1-methyl-6-nitroquinolin-2(1*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,61–4,48 (m, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,41 (dd, $J = 19,6$ Hz, 6,9 Hz, 12H).

Bước 34-3: Điều chế 6-amino-1,3-điisopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

43 mg (hiệu suất: 27%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1,3-điisopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 34-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,64 (dp, $J = 11,5$ Hz, 6,9 Hz, 2H), 1,46 (dd, $J = 19,8$ Hz, 6,9 Hz, 12H).

Ví dụ 35: Điều chế (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 35)

Bước 35-1: Điều chế 3-etyl-1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

1-Metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one (150 mg, 0,78 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và kali cacbonat (214,7 mg, 1,55 mmol) được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ 0°C. Etyl iotua (0,156 mL, 1,94 mmol) được bổ sung vào từ từ, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được hóa rắn với ete và lọc để thu được 133,5 mg (hiệu suất: 77%) của hợp chất nêu trên.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,11 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H).

Bước 35-2: Điều chế 5-amino-3-etyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

74,7 mg (hiệu suất: 68%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-etyl-1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 35-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,74 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 35-3: Điều chế (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

60,9 mg (hiệu suất: 58%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-etyl-1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 35-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H),

1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 36: Điều chế (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 36)

Bước 36-1: Điều chế 3-isopropyl-1-metyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

135,9 mg (hiệu suất: 55%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-2 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 1-metyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one được sử dụng thay cho 5-flu-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one, và isopropyl iodua được sử dụng thay cho metyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,10 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,75 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7,1$ Hz, 7H).

Bước 36-2: Điều chế 5-amino-3-isopropyl-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one

114,2 mg (hiệu suất: 100%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-isopropyl-1-metyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one thu được ở bước 36-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,49 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Bước 36-3: Điều chế (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

15,2 mg (hiệu suất: 9%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-isopropyl-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one thu được ở bước 36-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,96 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,61 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ví dụ 37: Điều chế (3-(điflometyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 37)

Bước 37-1: Điều chế 3-điflometyl-1-metyl-5-nitro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-one

Sau khi 1-metyl-5-nitro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-one (100 mg, 0,52 mmol) được hòa tan trong DMF dưới áp suất nitơ, natri 2-cloro-2,2-đifloaxetat (157,9 mg, 1,04 mmol) và kali cacbonat (143,1 mg, 1,04 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ 80°C và được khuấy trong 5 giờ. Khi kết thúc phản ứng, nước được bổ sung vào đó và kết tủa thu được được lọc và tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 58,5 mg (hiệu suất: 46%) của hợp chất nêu trên.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 57,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H).

Bước 37-2: Điều chế 5-amino-3-điflometyl-1-metyl-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-one

56,1 mg (hiệu suất: 72%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-điflometyl-1-metyl-5-nitro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-one thu được ở bước 37-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2H)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (t, *J* = 58,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,24 (s, 3H).

Bước 37-3: Điều chế (3-điflometyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

53,2 mg (hiệu suất: 71%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-điflometyl-1-metyl-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-one thu được ở bước 37-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 58,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H).

Ví dụ 38: Điều chế (1-ethyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 38)

Bước 38-1: Điều chế *N*-etyl-2,4-đinitroanilin

1,95 g (hiệu suất: 93%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-1 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ etylamin được sử dụng thay cho metylamin.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,27 (ddd, *J* = 9,5 Hz, 2,7 Hz, 0,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,48 (qd, *J* = 7,2 Hz, 5,2 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 38-2: Điều chế *N*¹-etyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin

1,46 g (hiệu suất: 88%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-2 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ *N*-etyl-2,4-đinitroanilin thu được ở bước 38-1 được sử dụng thay cho *N*-metyl-2,4-đinitroanilin.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,83 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,31–3,17 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 38-3: Điều chế 1-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

1,57 g (hiệu suất: 95%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ *N*-etyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin thu được ở bước 38-2 được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 38-4: Điều chế 1-etyl-3-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

172,0 mg (hiệu suất: 80%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ 1-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 38-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và metyl iotua được sử dụng thay cho etyl iotua.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,11 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*

= 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 38-5: Điều chế 5-amino-1-etyl-3-metyl-*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

117,6 mg (hiệu suất: 80%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-etyl-3-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 38-4 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,75 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước 38-6: Điều chế (1-etyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

10,8 mg (hiệu suất: 6%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1-etyl-3-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 38-5 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,07 (s, 1H), 7,26–7,22 (m, 3H), 3,86 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 39: Điều chế (3-(điflometyl)-1-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 39)

Bước 39-1: Điều chế 3-điflometyl-1-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

133,0 mg (hiệu suất: 42%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 37-1 của Ví dụ 37 nêu trên, ngoại trừ 1-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 38-3 của Ví dụ 38 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 57,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,97 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 39-2: Điều chế 5-amino-3-điflometyl-1-etyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-

one

88,2 mg (hiệu suất: 75%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-điflometyl-1-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 39-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (t, *J* = 58,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,77 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 39-3: Điều chế (3-điflometyl-1-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

64,7 mg (hiệu suất: 56%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-điflometyl-1-etyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 39-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 11,85 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 58,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 40: Điều chế (1-xyclopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 40)

Bước 40-1: Điều chế *N*-xyclopropyl-2,4-đinitroanilin

179,9 mg (hiệu suất: 81%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-1 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ xyclopropylamin được sử dụng thay cho metylamin.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (ddd, *J* = 9,5 Hz, 2,6 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,70 (tdt, *J* = 6,8 Hz, 3,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 1,12–0,98 (m, 2H), 0,82–0,67 (m, 2H).

Bước 40-2: Điều chế *N*¹-xyclopropyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin

1,69 g (hiệu suất: 89%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-2 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ *N*-xyclopropyl-2,4-đinitroanilin thu

được ở bước 40-1 nêu trên được sử dụng thay cho *N*-metyl-2,4-đinitroanilin.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,85 (ddd, $J = 8,9$ Hz, 2,5 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,53 (ttd, $J = 6,7$ Hz, 3,6 Hz, 1,3 Hz, 1H), 0,93–0,82 (m, 2H), 0,63–0,55 (m, 2H).

Bước 40-3: Điều chế 1-xyclopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

1,83 g (hiệu suất: 96%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ *N*-xyclopropyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin thu được ở bước 40-2 được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,93 (tt, $J = 7,0$ Hz, 3,7 Hz, 1H), 1,09–1,01 (m, 2H), 0,93–0,85 (m, 2H).

Bước 40-4: Điều chế 1-xyclopropyl-3-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

186,6 mg (hiệu suất: 87%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 1-xyclopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 40-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và metyl iodua được sử dụng thay cho etyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,10 (ddd, $J = 8,6$ Hz, 2,3 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,45 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,93 (ttd, $J = 7,1$ Hz, 4,1 Hz, 3,1 Hz, 1H), 1,22–1,11 (m, 2H), 1,07–0,98 (m, 2H).

Bước 40-5: Điều chế 5-amino-1-xyclopropyl-3-metyl-*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

41,6 mg (hiệu suất: 75%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-xyclopropyl-3-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 40-4 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,90–2,69 (m, 1H), 1,08–1,01 (m, 2H), 1,01–0,94 (m, 2H).

Bước 40-6: Điều chế (1-xyclopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

29,9 mg (hiệu suất: 52%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1-xyclopropyl-3-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 40-5 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,86 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,89 (tt, $J = 7,0$ Hz, 3,7 Hz, 1H), 1,17–1,09 (m, 2H), 1,01 (tt, $J = 5,3$ Hz, 3,7 Hz, 2H).

Ví dụ 41: Điều chế (1-xyclopropyl-3-etyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 41)

Bước 41-1: Điều chế 1-xyclopropyl-3-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

159,9 mg (hiệu suất: 70%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 1-xyclopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 40-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,98 (tt, $J = 7,1$ Hz, 3,7 Hz, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12–1,03 (m, 2H), 0,95–0,86 (m, 2H).

Bước 41-2: Điều chế 5-amino-1-xyclopropyl-3-etyl-*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

83,2 mg (hiệu suất: 61%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-xyclopropyl-3-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 41-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,83 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,58 (br s, 2H), 2,90–2,72 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,08–0,94 (m, 4H).

Bước 41-3: Điều chế (1-xyclopropyl-3-etyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

53,6 mg (hiệu suất: 49%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1-xyclopropyl-3-etyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 41-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,52–7,06 (m, 3H), 3,83 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (tt, *J* = 7,0 Hz, 3,7 Hz, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (td, *J* = 7,3 Hz, 5,0 Hz, 2H), 0,92–0,82 (m, 2H).

Ví dụ 42: Điều chế (1-xyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 42)

Bước 42-1: Điều chế 1-xyclopropyl-3-isopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

207,5 mg (hiệu suất: 69%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 1-xyclopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 40-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và isopropyl iodua được sử dụng thay cho etyl iodua.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,18 (tt, *J* = 7,1 Hz, 3,7 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,13 (td, *J* = 7,4 Hz, 5,2 Hz, 2H), 0,98–0,90 (m, 2H).

Bước 42-2: Điều chế 5-amino-1-xyclopropyl-3-isopropyl-*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

114,5 mg (hiệu suất: 62%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-xyclopropyl-3-isopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 42-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,65 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,84–2,71 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,07–0,94 (m, 4H).

Bước 42-3: Điều chế (1-xyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

39,8 mg (hiệu suất: 26%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1-xyclopropyl-3-isopropyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 42-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 4,58 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,87 (tt, *J* = 7,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,01 (td, *J* = 7,2 Hz, 5,0 Hz, 2H), 0,90–0,82 (m, 2H).

Ví dụ 43: Điều chế (3-(điflometyl)-1-isopropyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 43)

Bước 43-1: Điều chế *N*-isopropyl-2,4-đinitroanilin

2,02 g (hiệu suất: 90%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-1 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ isopropylamin được sử dụng thay cho metylamin.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (ddd, *J* = 9,6 Hz, 2,7 Hz, 0,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,00–3,89 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Bước 43-2: Điều chế *N*¹-isopropyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin

1,08 g (hiệu suất: 62%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-2 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ *N*-isopropyl-2,4-đinitroanilin thu được ở bước 43-1 được sử dụng thay cho *N*-metyl-2,4-đinitroanilin, và dung dịch hỗn hợp metanol và nước theo tỷ lệ 1:1 được sử dụng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,84 (dd, *J* = 8,9 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,82–3,63 (m, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,29 (s, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

Bước 43-3: Điều chế 1-isopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

1,15 g (hiệu suất: 94%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ *N*-isopropyl-4-nitrobenzen-1,2-điamin

thu được ở bước 43-2 được sử dụng thay cho 4-flu-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,63 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Bước 43-4: Điều chế 3-điflometyl-1-isopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

89,3 mg (hiệu suất: 29%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 37-1 của Ví dụ 37 nêu trên, ngoại trừ 1-isopropyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 43-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 57,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,68 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Bước 43-5: Điều chế 5-amino-3-điflometyl-1-etyl-*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one

67,2 mg (hiệu suất: 84%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-điflometyl-1-etyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 43-4 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 (t, $J = 58,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,49 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Bước 43-6: Điều chế (1-etyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

53,6 mg (hiệu suất: 60%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-3-điflometyl-1-etyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 43-5 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one, và nước được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 7,69 (t, $J = 57,8$ Hz, 1H), 7,53–7,44 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,59 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Ví dụ 44: Điều chế (1-etyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 44)

Bước 44-1: Điều chế *N*-metyl-3,5-đinitropyridin-2-amin

1,62 g (hiệu suất: 83%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-1 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ 2-cloro-3,5-đinitropyridin được sử dụng thay cho 1-cloro-2,4-đinitrobenzen.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 9,27 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,10 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

Bước 44-2: Điều chế *N*¹-metyl-5-nitropyridin-2,3-điamin

1,14 g (hiệu suất: 83%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-2 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ *N*-metyl-3,5-đinitropyridin-2-amin thu được ở bước 44-1 được sử dụng thay cho *N*-metyl-2,4-đinitroanilin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,97 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H).

Bước 44-3: Điều chế 3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

669,7 mg (hiệu suất: 53%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ *N*-metyl-5-nitropyridin-2,3-điamin thu được ở bước 44-2 được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H).

Bước 44-4: Điều chế 1-etyl-3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

148,8 mg (hiệu suất: 65%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 44-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Bước 44-5: Điều chế 6-amino-1-etyl-3-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

92,8 mg (hiệu suất: 74%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-etyl-3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 44-4 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan, và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 40°C.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,88 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 44-6: Điều chế (1-xyclopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

45,8 mg (hiệu suất: 31%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1-etyl-3-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 44-5 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 4H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 45: Điều chế (1-isopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 45)

Bước 45-1: Điều chế 1-isopropyl-3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

98,5 mg (hiệu suất: 40%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 44-3 của Ví dụ 44 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,76 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Bước 45-2: Điều chế 6-amino-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

64,1 mg (hiệu suất: 81%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-isopropyl-3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 45-1 được sử dụng thay cho 7-

nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và ethyl axetat được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,71 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Bước 45-3: Điều chế (1-isopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

8,6 mg (hiệu suất: 9%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 5-amino-1-xyclopropyl-3-etyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 45-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,64 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ví dụ 46: Điều chế (1-(điflometyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 46)

Bước 46-1: Điều chế 1-điflometyl-3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

58,5 mg (hiệu suất: 46%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 37-1 của Ví dụ 37 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 44-3 của Ví dụ 44 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J = 57,4$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H).

Bước 46-2: Điều chế 6-amino-1-điflometyl-3-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

121,1 mg (hiệu suất: 88%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-điflometyl-3-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 46-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 58,9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

Bước 46-3: Điều chế (1-điflometyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrasonoyl đixyanua

57,3 mg (hiệu suất: 81%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1-điflometyl-3-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 46-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 57,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).

Ví dụ 47: Điều chế (3-metyl-2-oxo-1-phenyl-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrasonoyl đixyanua (Hợp chất 47)

Bước 47-1: Điều chế 3-metyl-6-nitro-1-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

3-Metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (50 mg, 0,26 mmol) thu được ở bước 44-3 của Ví dụ 44, kali cacbonat (71,2 mg, 0,52 mmol), đồng iotua (9,8 mg, 0,052 mmol), và *trans*-4-hydroxy-L-prolin (13,5 mg, 0,10 mmol) được hòa tan trong DMSO, và benzen iotua (28,7 mg, 0,26 mmol) đã hòa tan trong DMSO được bổ sung từ từ vào đó. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ 130°C và khuấy trong 14 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 36,6 mg (hiệu suất: 52%) của hợp chất nêu trên.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H), 7,58–7,47 (m, 1H), 3,50 (s, 3H).

Bước 47-2: Điều chế 6-amino-3-metyl-1-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

18,2 mg (hiệu suất: 34%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-metyl-6-nitro-1-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 47-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, DMF được sử dụng như dung môi thay cho đioxan, và phản ứng được thực

hiện ở nhiệt độ 60°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61–7,49 (m, 4H), 7,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,45–7,41 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

Bước 47-3: Điều chế (1-điflometyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

14,0 mg (hiệu suất: 58%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-metyl-1-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 47-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,67–7,56 (m, 4H), 7,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,48 (tt, $J = 6,1$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H).

Ví dụ 48: Điều chế (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 48)

Bước 48-1: Điều chế *N*-etyl-3,5-đinitropyridine-2-amin

1,66 g (hiệu suất: 79%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-1 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ 2-cloro-3,5-đinitropyridin được sử dụng thay cho 1-cloro-2,4-đinitrobenzen, và etylamin được sử dụng thay cho metylamin.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,26 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,22 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 3,80 (qd, $J = 7,2$ Hz, 5,6 Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Bước 48-2: Điều chế *N*¹-etyl-5-nitropyridine-2,3-điamin

1,15 g (hiệu suất: 80%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-2 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ *N*-etyl-3,5-đinitropyridin-2-amin thu được ở bước 48-1 được sử dụng thay cho *N*-metyl-2,4-đinitroanilin, và dung dịch hỗn hợp metanol và nước theo tỷ lệ 1:1 được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,61 (qd, $J = 7,2$ Hz, 5,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 48-3: Điều chế 3-etyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

891,8 mg (hiệu suất: 68%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như

trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ *N*-etyl-5-nitropyridin-2,3-điamin thu được ở bước 48-2 được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,92 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 48-4: Điều chế 3-etyl-1-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

127,8 mg (hiệu suất: 80%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-etyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 48-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và metyl iodua được sử dụng thay cho etyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 48-5: Điều chế 6-amino-3-etyl-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

94,8 mg (hiệu suất: 87%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-etyl-1-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 48-4 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và etyl axetat được sử dụng như dung môi thay cho dioxan.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,98 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 48-6: Điều chế (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

61,6 mg (hiệu suất: 46%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-etyl-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 48-5 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, Axeton- d_6) δ 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,96 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 49: Điều chế (3-etyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 49)

Bước 49-1: Điều chế 3-etyl-1-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

108,3 mg (hiệu suất: 45%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 48-4 của Ví dụ 48 nêu trên, ngoại trừ isopropyl iodua được sử dụng thay cho methyl iodua.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,77 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 49-2: Điều chế 6-amino-3-etyl-1-isopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

75,2 mg (hiệu suất: 82%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-etyl-1-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 49-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và etyl axetat được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,71 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 49-3: Điều chế (3-etyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

43,5 mg (hiệu suất: 42%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-etyl-1-isopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 49-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one, và nước được sử dụng làm dung môi.

¹H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,72 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,95 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 50: Điều chế (1-(điflometyl)-3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 50)

Bước 50-1: Điều chế 1-điflometyl-3-etyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

129,6 mg (hiệu suất: 70%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 37-1 của Ví dụ 37 nêu trên, ngoại trừ 3-etyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 48-3 của Ví dụ 48 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 57,4 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 50-2: Điều chế 6-amino-1-điflometyl-3-etyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

103,7 mg (hiệu suất: 90%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-điflometyl-3-etyl-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 50-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (t, *J* = 58,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,81 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 50-3: Điều chế (3-điflometyl-1-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

69,3 mg (hiệu suất: 80%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1-điflometyl-3-etyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one thu được ở bước 50-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 57,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 51: Điều chế (3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 51)

Bước 51-1: Điều chế *N*-xyclopropyl-3,5-đinitropyridin-2-amin

1,99 g (hiệu suất: 90%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-1 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ 2-cloro-3,5-đinitropyridin được sử dụng thay cho 1-cloro-2,4-đinitrobenzen, và xyclopropylamin được sử dụng thay cho metylamin.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform- d) δ 9,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 9,21 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 3,21 (ddt, $J = 11,1$ Hz, 7,1 Hz, 3,9 Hz, 1H), 1,11–0,97 (m, 2H), 0,80–0,64 (m, 2H).

Bước 51-2: Điều chế N^2 -xyclopropyl-5-nitropyridin-2,3-điamin

1,33 g (hiệu suất: 78%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-2 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ N -xyclopropyl-3,5-đinitropyridin-2-amin thu được ở bước 51-1 được sử dụng thay cho N -metyl-2,4-đinitroanilin, và dung dịch hỗn hợp metanol và nước theo tỷ lệ 1:1 được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,93 (tq, $J = 7,3$ Hz, 3,8 Hz, 1H), 0,84–0,71 (m, 2H), 0,57–0,45 (m, 2H).

Bước 51-3: Điều chế 3-xyclopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

1,16 g (hiệu suất: 77%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ N^2 -xyclopropyl-5-nitropyridine-2,3-điamin thu được ở bước 51-2 được sử dụng thay cho 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,07–2,92 (m, 1H), 1,17–0,78 (m, 4H).

Bước 51-4: Điều chế 3-xyclopropyl-1-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

172,0 mg (hiệu suất: 80%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-xyclopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 51-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và metyl iodua được sử dụng thay cho etyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,08–2,97 (m, 1H), 1,11–0,99 (m, 4H).

Bước 51-5: Điều chế 6-amino-3-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

89,3 mg (hiệu suất: 78%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-xyclopropyl-1-metyl-6-nitro-1*H*-

imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 51-4 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,86 (tt, $J = 7,2$ Hz, 3,5 Hz, 1H), 1,04–0,85 (m, 4H).

Bước 51-6: Điều chế (3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

25,6 mg (hiệu suất: 20%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 51-5 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (td, $J = 6,8$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 0,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 4H).

Ví dụ 52: Điều chế (3-xyclopropyl-1-etyl-2-oxo-2,3-dihiđro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 52)

Bước 52-1: Điều chế 3-xyclopropyl-1-etyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

179,5 mg (hiệu suất: 79%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-xyclopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 51-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ Cloroform-*d*) δ 9,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,98 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,07 (tt, $J = 6,6$ Hz, 4,1 Hz, 1H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,29–1,09 (m, 4H).

Bước 52-2: Điều chế 6-amino-3-xyclopropyl-1-etyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

112,0 mg (hiệu suất: 71%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-xyclopropyl-1-etyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 52-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,84 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,93 (tt, $J = 6,4$ Hz, 4,1 Hz, 1H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,10 (dddt, $J = 7,0$ Hz, 4,5 Hz, 2,8 Hz, 1,2 Hz, 4H).

Bước 52-3: Điều chế (3-xyclopropyl-1-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua

66,2 mg (hiệu suất: 44%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-xyclopropyl-1-etyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 52-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,88 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,95 (td, $J = 7,0$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,00 (ddt, $J = 9,9$ Hz, 5,2 Hz, 2,7 Hz, 4H).

Ví dụ 53: Điều chế (3-xyclopropyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohyđrazonoyl đixyanua (Hợp chất 53)

Bước 53-1: Điều chế 3-xyclopropyl-1-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

187,7 mg (hiệu suất: 76%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-xyclopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 51-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và isopropyl iodua được sử dụng thay cho etyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ Cloroform-*d*) δ 9,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,74 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,06 (tt, $J = 6,7$ Hz, 4,1 Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,24–1,12 (m, 4H).

Bước 53-2: Điều chế 6-amino-3-xyclopropyl-1-isopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

130,9 mg (hiệu suất: 79%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-xyclopropyl-1-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 53-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,3$ Hz,

1H), 4,69 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,92 (tt, $J = 6,5$ Hz, 4,1 Hz, 1H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,10 (dddd, $J = 9,7$ Hz, 4,2 Hz, 2,6 Hz, 1,2 Hz, 4H).

Bước 53-3: Điều chế (3-xyclopropyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

22,9 mg (hiệu suất: 34%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-xyclopropyl-1-isopropyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one thu được ở bước 53-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2H)-one, và nước được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,13 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,61 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,03–2,79 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,08–0,91 (m, 4H).

Ví dụ 54: Điều chế (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua (Hợp chất 54)

Bước 54-1: Điều chế *N*-isopropyl-3,5-đinitropyridin-2-amin

2,07 g (hiệu suất: 93%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-1 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ 2-cloro-3,5-đinitropyridin được sử dụng thay cho 1-cloro-2,4-đinitrobenzen, và isopropylamin được sử dụng thay cho metylamin.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,22 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 4,62 (dh, $J = 7,6$ Hz, 6,6 Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Bước 54-2: Điều chế *N*²-isopropyl-5-nitropyridin-2,3-điamin

1,07 g (hiệu suất: 59%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 17-2 của Ví dụ 17 nêu trên, ngoại trừ *N*-isopropyl-3,5-đinitropyridin-2-amin thu được ở bước 54-1 được sử dụng thay cho *N*-metyl-2,4-đinitroanilin, và dung dịch hỗn hợp metanol và nước theo tỷ lệ 1:1 được sử dụng làm dung môi.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,39–4,26 (m, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Bước 54-3: Điều chế 3-isopropyl-6-nitro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one

1,08 g (hiệu suất: 91%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 9-1 của Ví dụ 9 nêu trên, ngoại trừ *N*²-isopropyl-5-nitropyridin-2,3-điamin thu được ở bước 54-2 được sử dụng thay cho 4-flu-5-nitrobenzen-1,2-điamin.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,69 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Bước 54-4: Điều chế 3-isopropyl-1-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

143,5 mg (hiệu suất: 67%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 54-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one, và metyl iodua được sử dụng thay cho etyl iodua.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,88 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Bước 54-5: Điều chế 6-amino-3-isopropyl-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

97,2 mg (hiệu suất: 78%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 3-isopropyl-1-metyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 54-4 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,55 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Bước 54-6: Điều chế (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrizonoyl đixyanua

103,5 mg (hiệu suất: 77%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-3-isopropyl-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 54-5 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,66 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 55: Điều chế (1-ethyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 55)

Bước 55-1: Điều chế 1-ethyl-3-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

194,1 mg (hiệu suất: 86%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 35-1 của Ví dụ 35 nêu trên, ngoại trừ 3-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 54-3 được sử dụng thay cho 1-metyl-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,00 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,87 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,98 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Bước 55-2: Điều chế 6-amino-1-ethyl-3-isopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one

27,4 mg (hiệu suất: 16%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-2 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 1-ethyl-3-isopropyl-6-nitro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 55-1 được sử dụng thay cho 7-nitroisoquinolin-1(2*H*)-one, và metanol được sử dụng như dung môi thay cho đioxan.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,55 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,75 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 55-3: Điều chế (1-ethyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua

5,7 mg (hiệu suất: 15%) của hợp chất nêu trên thu được theo cách tương tự như trong bước 1-3 của ví dụ 1 nêu trên, ngoại trừ 6-amino-1-ethyl-3-isopropyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one thu được ở bước 55-2 được sử dụng thay cho 7-aminoisoquinolin-1(2*H*)-one.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,65 (h, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 56: Điều chế (1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-

yl)(metyl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 56)

(1,3-Đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (100 mg, 0,39 mmol) được điều chế trong Ví dụ 22 được hòa tan trong đimetylformamit dưới áp suất nitơ và kali *tert*-butoxit (66 mg, 0,59 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ phòng, và sau đó metan iodua (122 μ L, 1,97 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 41 mg (hiệu suất: 38%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48–7,15 (m, 3H), 4,10–3,84 (m, 3H), 3,35 (s, 6H).

Ví dụ 57: Điều chế axetyl(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (Hợp chất 57)

(1,3-Đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua (150 mg, 0,59 mmol) được điều chế trong Ví dụ 22 và KOH (36 mg, 0,65 mmol) được hòa tan trong metanol, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp và được hóa rắn với ete. Sau khi chất rắn đã sản xuất (170 mg, 0,58 mmol) và trietylamin (40 μ L, 0,29 mmol) được hòa tan trong axetonitril, axetyl clorua (103 μ L, 1,45 mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Khi kết thúc phản ứng, sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng nước cất và etyl axetat để thu được lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được sấy khô bằng magie sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và được hóa rắn với ete và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô đặc lại dưới áp suất giảm và được hóa rắn với hexan để thu được 43 mg (hiệu suất: 25%) của hợp chất nêu trên.

^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,2 Hz, 1,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Các ví dụ điều chế

Trong khi đó, hợp chất mới được thể hiện bởi Công thức 1 theo sáng chế có thể

được tạo công thức dưới nhiều hình thức khác nhau. Các ví dụ sau đây mô tả một số phương pháp điều chế các chế phẩm công thức bao gồm hợp chất được thể hiện bởi Công thức 1 theo sáng chế như hoạt chất, và sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế viên nén bằng cách ép trực tiếp

5,0 mg của từng hoạt chất được điều chế trong các Ví dụ 1 đến ví dụ 57 được sàng, trộn với 14,1 mg lactoza, 0,8 mg crospovidon USNF, và 0,1 mg magie stearat, và sau đó ép thành các viên nén.

Ví dụ điều chế 2: Điều chế viên nén bằng cách tạo hạt ướt

5,0 mg của từng hoạt chất được điều chế trong các Ví dụ 1 đến ví dụ 57 được sàng và trộn với 16,0 mg lactoza và 4,0 mg tinh bột. 0,3 mg polysorbat 80 được hòa tan trong nước tinh khiết, và dung dịch này được bổ sung vào hỗn hợp với lượng thích hợp, sau đó nguyên tử hóa để thu được các hạt mịn. Sau khi sấy khô, các hạt mịn được sàng, trộn với 2,7 mg của silic đioxit dạng keo và 2,0 mg magie stearat, và ép thành các viên nén.

Ví dụ điều chế 3: Điều chế dạng bột và viên nang

5,0 mg của từng hoạt chất được điều chế trong các Ví dụ 1 đến ví dụ 57 được sàng và sau đó trộn với 14,8 mg lactoza, 10,0 mg polyvinylpyrrolidon, và 0,2 mg magie stearat. Hỗn hợp được đổ đầy vào các viên nang gelatin cứng số 5 bằng thiết bị phù hợp để điều chế các viên nang.

Ví dụ điều chế 4: Điều chế thuốc tiêm

100 mg của từng hoạt chất được điều chế trong các Ví dụ 1 đến ví dụ 57 được trộn với 180 mg mannitol, 26 mg $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, và 2974 mg nước cất để điều chế thuốc tiêm.

Ví dụ thử nghiệm 1: Lựa chọn chất ức chế kết tụ protein tau sử dụng mô hình tế bào

Để chọn các chất ức chế kết tụ protein tau mới, mô hình tế bào tau-BiFC, trong đó dễ dàng quan sát thấy sự tạo thành các oligome tau trong tế bào sống được sử dụng. Các tế bào Tau-BiFC được chia thành đĩa 384 giếng. Vào ngày hôm sau, các tế bào được xử lý với từng loại hợp chất được điều chế theo các Ví dụ 1 đến ví dụ 57 ở các nồng độ 1 μM , 3 μM , và 10 μM , cùng với Forskolin (ở nồng độ xử lý 30 μM) là hợp chất bao gồm sự kết tụ protein tau bằng cách kích hoạt tau phosphorylaza PKA. Sau khi 48 giờ,

nuclei trong các tế bào được nhuộm màu bằng cách sử dụng Hoechst (ở nồng độ xử lý 2 $\mu\text{g/mL}$), và cường độ huỳnh quang BiFC được đo tự động bằng Operetta (PerkinElmer) để đếm nuclei đã nhuộm trong mỗi giếng trong toàn bộ đĩa giếng. Nhóm chỉ được xử lý bằng Forskolin, chất gây ra sự kết tụ protein tau, được đặt thành điểm tham chiếu của trạng thái kết tụ protein tau 100%, và các hiệu quả của các hợp chất được xác nhận bằng cách sử dụng phương trình “Cường độ huỳnh quang BiFC do hợp chất được kết tụ theo phương án của sáng chế/(cường độ huỳnh quang của nhóm đối chứng chỉ được xử lý bằng Forskolin tạo ra kết tụ protein tau - cường độ huỳnh quang của nhóm đối chứng không được xử lý) $\times 100$ ”. Ngoài ra, mức độ gây độc tế bào gây ra bởi hợp chất kết tụ mới cũng được đo dựa trên khả năng sống sót của 100% tế bào của nhóm chỉ được xử lý bằng Forskolin làm tài liệu tham khảo, và giá trị độc tính tế bào của từng hợp chất được tính theo phương trình “(số lượng của nhân tế bào đã nhuộm màu trong nhóm được xử lý với hợp chất/số lượng của nhân tế bào đã nhuộm màu trong nhóm được xử lý với Forskolin) $\times 100$ ”. Dựa trên các kết quả xử lý, các chất ức chế kết tụ protein tau nội bào được lựa chọn từ một loạt các nhóm ứng cử viên có tỷ lệ ức chế kết tụ protein tau từ 70% trở lên và khả năng sống của tế bào là 100% ở nồng độ xử lý hợp chất từ 10 μM trở lên.

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác nhận hiệu quả ức chế phụ thuộc nồng độ của hợp chất mới đối với sự kết tụ protein tau

Để đánh giá các hiệu quả ức chế kết tụ protein tau phụ thuộc vào liều lượng của các hợp chất được chọn theo Ví dụ thử nghiệm 1 đối với sự kết tụ protein tau, các tế bào tau-BiFC được xử lý bằng các hợp chất đã chọn ở các nồng độ tương ứng 0,03 μM , 0,01 μM , 0,3 μM , 1 μM , 3 μM , 10 μM , và 30 μM cùng với Forskolin (ở nồng độ xử lý 30 μM), là chất cảm ứng kết tụ protein tau. Sau khi 48 giờ, phản ứng kết tụ protein tau và các mức độ gây độc tế bào được phân tích bằng cách quan sát các hình ảnh của các tế bào. IC_{50} và độc tính của các hợp chất được phân tích bằng phương pháp phân tích hồi quy phi tuyến của phần mềm lắng kính (Graph Pad). Các kết quả tính toán của các hợp chất đại diện như được thể hiện ở bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Hợp chất #	Tau BiFC trong các tế bào		
	IC_{50}	Phản ứng	Khả năng sống sót của tế bào

	(μ M)	(% @10 μ M)	(% @10 μ M)
1	0,13	0	152,9
2	N.D.	0	57,5
3	0,2	0	112
4	1,8	0	99,3
5	N.D.	0	41,4
6	0,7	0	118,1
7	0,2	0	101,9
8	0,43	0	152,5
9	0,17	0	155,3
10	0,3	0	145,3
11	0,1	0	142,3
12	0,87	0	145,2
13	0,2	0,8	115,8
14	0,06	0	129,1
15	8,4	5,5	127,7
16	0,6	0	129,8
17	1,2	0	94,38
18	0,04	0	110,7
19	0,1	0	125,3
20	0,1	0	106
21	0,6	0	135
22	0,2	0	120,7
23	0,1	0	117
24	0,2	0	125,1
25	0,02	-16	118
26	0,77	-5	120
27	0,01	-41	115
28	-	13	134
29	0,07	-31	133
30	-	36	127
31	-	47	119
32	-	38	132

33	0,005	-43	114
34	0,05	-45	120
35	0,01	-44	130
36	0,02	-57	104
37	0,2	-49	121
38	0,03	-31	106
39	0,01	-45	106
40	0,03	-38	122
41	0,02	-54	112
42	0,08	-52	124
43	0,01	-49	96
44	-	10	138
45	0,2	-24	113
46	-	23	131
47	-	13	117
48	0,06	-18	143
49	0,05	-34	139
50	-	2	119
51	0,66	-11	137
52	0,20	-30	133
53	0,16	-39	125
54	0,30	-38	118
55	0,11	-32	124

N.D.: Không xác định

Ví dụ thử nghiệm 3: Hiệu quả ức chế của hợp chất mới đối với hoạt tính của coenzym CYP

Các hiệu quả ức chế của các hợp chất được điều chế theo các Ví dụ 1 đến ví dụ 57 đối với hoạt tính của coenzym CYP được xác định. Cụ thể, các microsom gan người (0,25 mg/mL), 0,1 M dung dịch đệm phosphat (pH 7,4), hỗn hợp thuốc cơ chất gồm năm loại enzym chuyển hóa thuốc (50 μ M phenacetin, 10 μ M diclofenac, 100 μ M *S*-mephenytoin, 5 μ M dextromethorphan, và 2,5 μ M midazolam), và hợp chất ở nồng độ 0 μ M hoặc 10 μ M được trộn và nuôi cấy trước ở nhiệt độ 37°C trong 5 phút, và sau đó

được nuôi cấy thêm ở nhiệt độ 37°C trong 15 phút cùng với dung dịch hệ thống tạo NADPH được bổ sung vào đó. Sau đó, phản ứng kết thúc bằng cách bổ sung dung dịch axetonitril chứa chất nội chuẩn (terfenadin) và ly tâm trong 5 phút (14.000 vòng/phút, 4°C), và sau đó dịch nổi phía trên được tiêm vào hệ thống LC-MS/MS để phân tích đồng thời các chất chuyển hóa của các thuốc cơ chất để qua đó đánh giá các hiệu quả ức chế đối với chuyển hóa thuốc.

Các chất chuyển hóa của mỗi thuốc chỉ thị coenzym CYP được tạo ra thông qua phản ứng được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống Shimadzu Nexera XR và TSQ Vantage (Thermo). Trong cột HPLC, Kinetex C18 (2,1 mm × 100 mm, 2,6 µm, kích thước hạt; Phenomenex, USA) được sử dụng, và các pha động là (A) nước cất chứa 0,1% axit formic và (B) axetonitril chứa 0,1% axit formic, và chương trình gradien như được thể hiện ở bảng 3 được áp dụng vào đó.

Bảng 3

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng chảy (mL/phút)	%A	%B
0	0,3	100	0
1,0	0,3	60	40
4,0	0,3	50	50
4,1	0,3	100	0
7,0	0,3	100	0

Các chất chuyển hóa tạo ra được định lượng bằng cách sử dụng chế độ định lượng giám sát đa phản ứng (multiple reaction monitoring: MRM), và Xcalibur (phiên bản 1.6.1) được sử dụng để phân tích dữ liệu. Để thể hiện các hiệu quả ức chế của hợp chất mới được điều chế theo các ví dụ của sáng chế đối với hoạt tính của coenzym CYP, các hoạt tính của coenzym CYP (%) đối với nhóm đối chứng không được xử lý bằng hợp chất như được thể hiện ở bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Hợp chất #	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
2	43,5	77,9	79,2	94,3	89
3	50,2	78,5	98,2	>100	>100
4	85,3	59,3	89,7	91,1	81,6
5	70,7	29,1	>100	93,1	88,6

6	68,3	8,7	37,8	85,4	81,4
7	33,2	29,8	65,1	86,2	72
10	94,2	>100	94,6	>100	>100
11	73,7	45,8	88,4	>100	>100
12	99,6	93,4	92,2	>100	>100
13	79	23,3	55,2	99,4	92,7
14	81,6	19,5	68,8	85,6	91,2
15	87,3	59,4	90,3	>100	98,3
16	91,5	54,9	90,8	>100	99,8
17	32,1	81,2	80,4	87,1	89
18	81,4	7,5	63,2	88,1	78,3
19	52,5	23,3	75,7	40,5	81,8
20	87,3	32,3	85,7	98,1	98,8
21	79,6	64,4	83,7	89,1	90,4
22	93,5	99	>100	>100	>100
23	83,2	46,4	69,7	95,3	79,6
24	32,8	40,6	73,9	82,5	78,1
27	58,7	33,6	96,3	86,7	73,6
29	97,3	4,7	91,3	94,2	>100
33	37,8	69,9	>100	>100	97,6
34	>100	41,9	88,8	99,1	90,2
35	93,1	72,5	100	>100	>100
36	93,7	36,6	89,5	>100	95,8
37	64,6	29,2	90,7	>100	96,7
38	98,9	92,6	>100	>100	>100
42	91,9	59,6	>100	>100	93,5
43	61,7	14,1	60,2	82,2	72,6
48	>100	>100	>100	>100	>100
53	>100	75,3	>100	>100	97,8
55	58,4	38,9	73,1	85,8	78

Ví dụ thử nghiệm 4: Xác định sự ổn định của microsom gan nhờ hợp chất mới

Sự ổn định của các microsom gan nhờ các hợp chất được điều chế theo các Ví dụ

1 đến ví dụ 57 được xác nhận. Cụ thể, 4 loại microsom gan (ở người, chó, chuột, và chuột nhắt, mỗi loại 0,25 mg/mL), 0,1 M dung dịch đệm phosphat (độ pH 7,4), và mỗi hợp chất ở nồng độ 1 μ M được trộn và nuôi cấy trước ở nhiệt độ 37°C trong 5 phút và nuôi cấy tiếp ở nhiệt độ 37°C trong 30 phút cùng với dung dịch hệ thống tạo NADPH được bổ sung vào đó. Sau đó, phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung dung dịch axetonitril chứa chất nội chuẩn (cloropropamit) và ly tâm trong 5 phút (14.000 vòng/phút, 4°C), và sau đó dịch nổi phía trên được tiêm vào hệ thống LC-MS/MS để phân tích của thuốc cơ chất để từ đó đánh giá độ ổn định chuyển hóa nhờ 8 loại hợp chất.

Lượng cơ chất còn lại sau phản ứng được phân tích bằng hệ thống Shimadzu Nexera XR và TSQ Vantage (Thermo). Trong cột HPLC, Kinetex XB-C18 (2,1 mm $\times$ 100 mm, kích thước hạt 2,6 μ m; Phenomenex, USA) được sử dụng, và các pha động là (A) nước cất chứa 0,1% axit formic và (B) axetonitril chứa 0,1% axit formic. Phần mềm phân tích (phiên bản 1.6.3) và Xcalibur (phiên bản 1.6.1) được sử dụng để phân tích dữ liệu. Các kết quả tính toán được như được thể hiện ở bảng 5 dưới đây.

Bảng 5

Hợp chất #	Người (%)	Chó (%)	Chuột (%)	Chuột nhắt (%)
2	27	2,5	88	63,4
3	57,4	6,4	44,4	10,1
4	>100	>100	94,5	>100
5	98,1	>100	>100	92,9
6	94,2	95	>100	87
7	96	95,7	89,7	93,3
10	>100	98,1	92,7	92,6
11	96,1	63,1	82,8	63,9
12	>100	>100	94,9	>100
13	>100	>100	>100	>100
14	98,3	73,3	87,1	59,6
15	74,2	97,1	92,5	>100
16	98,9	95,7	89,1	81
17	>100	>100	>100	95,7
18	85,1	93,8	70,8	71,3

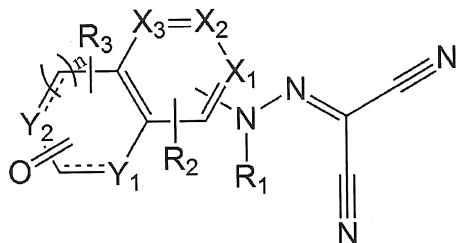
19	99,7	80,4	69,7	58,7
20	98,1	95,6	73,3	73,1
21	73,9	72,1	79,8	71,8
22	80,6	92,2	91,6	63,1
23	83,1	86,1	77,7	72,4
24	88,2	88,1	86,8	84,1
29	>100	-	96,4	88,9
33	93,2	-	85,5	78,7
34	>100	-	57,5	86,6
35	98,7	-	86	87,1
36	>100	-	86,4	89,4
37	84,9	-	58,5	75,7
38	95	-	91,8	81,6
42	81,7	-	78,7	63,4
43	81,5	-	86,2	58,6
48	96,7	-	96,3	>100
53	84,6	-	82,1	83,5
55	85,5	-	91,8	87,7

Phần mô tả bên trên của sáng chế nhằm mục đích minh họa, và người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng các thay đổi và sửa đổi khác nhau có thể được thực hiện mà không làm thay đổi nguyên lý kỹ thuật và các đặc điểm cơ bản của sáng chế. Vì vậy, rõ ràng là các phương án nêu trên mang tính minh họa trong tất cả các khía cạnh và không giới hạn sáng chế. Các phương án khác nhau được mô tả ở đây không nhằm mục đích giới hạn sáng chế, với phạm vi bảo hộ và nguyên lý được thể hiện bởi các yêu cầu bảo hộ sau đây. Sáng chế chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cùng với toàn bộ phạm vi bảo hộ tương đương với các yêu cầu bảo hộ đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi công thức 1 dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

Công thức 1



trong đó trong Công thức 1,

X_1 đến X_3 là mỗi N hoặc C(H) độc lập;

Y_1 và Y_2 là mỗi N(R_4), C(H), O, hoặc S độc lập; và ít nhất một trong số Y_1 và Y_2 là N(R_4);

n là 0 hoặc 1;

----- là ——— hoặc ===== tạo thành dị vòng dung hợp thơm hoặc không thơm;

R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkylcarbonyl;

R_2 là hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy;

R_3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; và

R_4 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl- C_{0-6} alkyl, hoặc C_{6-10} aryl.

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

R_1 là hydro, metyl, hoặc axetyl;

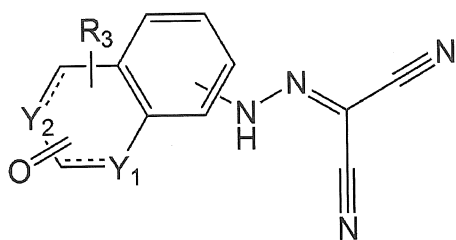
R_2 là hydro, cloro, flo, metyl, hoặc metoxy;

R_3 là hydro hoặc metyl; và

R_4 là hydro, metyl, etyl, isopropyl, diflometyl, xyclopropyl, hoặc phenyl.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bởi Công thức 2 dưới đây:

Công thức 2



trong đó trong Công thức 2 nêu trên,

một trong số Y_1 và Y_2 là CH, và còn lại là NR_4 ;

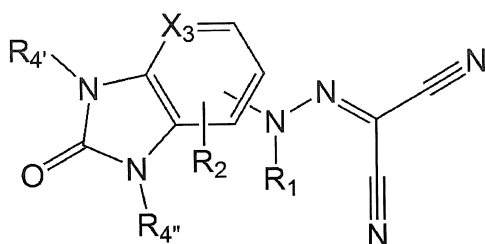
----- liên kết với CH là $\equiv$ và ----- liên kết với NR_4 là --- ;

R_3 là hydro hoặc metyl; và

R_4 là hydro, metyl, hoặc isopropyl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bởi Công thức 3 dưới đây:

Công thức 3



trong đó trong Công thức 3 nêu trên,

X_3 là C(H) hoặc N;

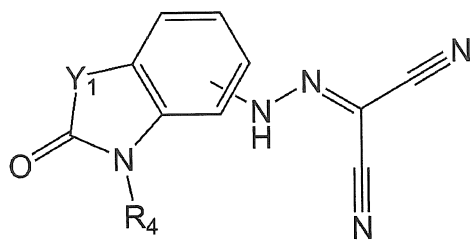
R_1 là hydro, metyl, hoặc axetyl;

R_2 là hydro, cloro, flo, metyl, hoặc metoxy; và

R_4' và R_4'' là mỗi hydro, metyl, etyl, isopropyl, điflometyl, xyclopropyl, hoặc phenyl độc lập.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bởi Công thức 4 dưới đây:

Công thức 4



trong đó trong Công thức 4 nêu trên,

Y_1 là S hoặc O; và

R_4 là hydro, metyl, isopropyl, hoặc điflometyl.

6. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất là:

1. (1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
2. (2-metyl-1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
3. (2-isopropyl-1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-7-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
4. (1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
5. (2-metyl-1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
6. (2-isopropyl-1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
7. (2,3-đimetyl-1-oxo-1,2-đihydroisoquinolin-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
8. (2-oxo-1,2-đihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
9. (6-flo-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
10. (6-cloro-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
11. (7-cloro-1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
12. (1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,

13. (2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
14. (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
15. (2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
16. (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
17. (1-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
18. (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
19. (3-(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
20. (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
21. (3-(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
22. (1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
23. (1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
24. (1,3-bis(diflometyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
25. (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
26. (4-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
27. (1,4-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
28. (3-metyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,
29. (3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl

dixyanua,

30. (3-(diflometyl)-2-oxo-2,3-diĥydrobenzo[*d*]oxazol-5-yl)carbonohydrazonoyl

dixyanua,

31. (1,3,6-trimetyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

32. (6-metoxi-1,3-diĥimetyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

33. (7-metoxi-1,3-diĥimetyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

34. (1,3-diisopropyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

35. (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

36. (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

37. (3-(diflometyl)-1-metyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

38. (1-etyl-3-metyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

39. (3-(diflometyl)-1-etyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

40. (1-xyclopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

41. (1-xyclopropyl-3-etyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

42. (1-xyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

43. (3-(diflometyl)-1-isopropyl-2-oxo-2,3-diĥydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl dixyanua,

44. (1-etyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
45. (1-isopropyl-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
46. (1-(điflometyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
47. (3-metyl-2-oxo-1-phenyl-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
48. (3-etyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
49. (3-etyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
50. (1-(điflometyl)-3-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
51. (3-xyclopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
52. (3-xyclopropyl-1-etyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
53. (3-xyclopropyl-1-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
54. (3-isopropyl-1-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
55. (1-etyl-3-isopropyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua,
56. (1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)(metyl)carbonohydrazonoyl đixyanua, hoặc
57. axetyl(1,3-đimetyl-2-oxo-2,3-đihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)carbonohydrazonoyl đixyanua.

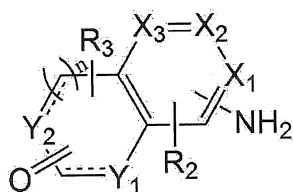
7. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất từ 1 đến 6, trong đó phương pháp này

bao gồm:

bước thứ nhất phản ứng hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5 dưới đây bao gồm nhóm amin phản ứng ở một đầu với natri nitrit và malononitril với sự có mặt của axit để tạo ra liên kết imin; và

tùy chọn, bước thứ hai đưa nhóm thế R_1 vào sản phẩm thu được ở bước thứ nhất khi R_1 là nhóm thế ngoài hydro:

Công thức 5



trong đó trong Công thức 5 nêu trên,

X_1 đến X_3 , Y_1 , Y_2 , n , -----, R_2 , và R_3 được xác định trong điểm 1, và

khi Y_1 và Y_2 là N(H), N(H) được bảo vệ bởi *tert*-butoxycarbonyl.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó khi N(H) của Y_1 và Y_2 được bảo vệ bởi *tert*-butoxycarbonyl, phương pháp này còn bao gồm bước loại bỏ sau khi phản ứng.

9. Phương pháp theo điểm 7, trong đó bước thứ nhất được thực hiện bằng một loạt các quá trình bao gồm các bước:

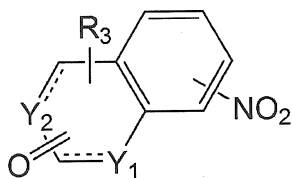
1-1) hòa tan hợp chất có Công thức 5 và natri nitrit trong dung môi rượu thấp hơn C_{1-4} và bổ sung dung dịch axit nước vào đó ở nhiệt độ từ -5°C đến 5°C để tạo ra muối diazoni,

1-2) bổ sung malononitril vào dung dịch phản ứng chứa muối diazoni thu được ở bước 1-1) và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ từ 15°C đến 40°C , và

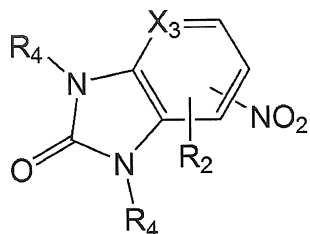
1-3) trung hòa dung dịch phản ứng của bước 1-2) bằng cách bổ sung dung dịch bazơ nước vào đó.

10. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hợp chất có Công thức 5 được thể hiện bởi bất kỳ một trong số Công thức 5-a đến Công thức 5-c:

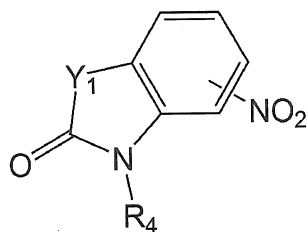
Công thức 5-a



Công thức 5-b



Công thức 5-c



11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước giảm nhóm nitro của hợp chất được thể hiện bởi một trong số Công thức 5-a đến Công thức 5-c trong nhóm amin trước bước thứ nhất.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-a được điều chế bằng cách cho phản ứng tiền chất của hợp chất, trong đó một trong số Y_1 và Y_2 là CH, và còn lại là O, hợp chất NH_2R_4 gốc amin ở trạng thái được hòa tan trong dung môi hữu cơ để thay thế vị trí O bằng NR_4 .

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó tiền chất của hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-a, trong đó một trong số Y_1 và Y_2 là CH, và còn lại là O, được điều chế, tùy chọn, bằng sự tuần hoàn giữa dẫn xuất nitrobenzoic axit và *N,N*-dimetylformamit dimetyloxetal hoặc axetal axeton.

14. Phương pháp theo điểm 10, trong đó hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-b hoặc Công thức 5-c được điều chế, tùy chọn, bằng cách thực hiện thêm bước đưa nhóm thế R_4 bằng phản ứng với hợp chất tiền chất bao gồm R_4 và halogen phản ứng.

15. Phương pháp theo điểm 10, trong đó hợp chất được thể hiện bởi Công thức 5-b được điều chế, tùy chọn, bằng sự tuần hoàn giữa 1,2-diamininitrophenyl và carbonyldiimidazol

(CDI) không thể hoặc được thể R₂.

16. Dược phẩm để phòng bệnh hoặc điều trị bệnh gây ra do sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau bao gồm hợp chất theo điểm 1 làm hoạt chất, trong đó bệnh gây ra do sự kết tụ hoặc tăng phosphoryl hóa của protein tau được chọn từ nhóm gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ mạch máu, đột quỵ cấp, chấn thương, bệnh mạch máu não, chấn thương tủy não, chấn thương tủy sống, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh võng mạc, thiên đầu thống, và bệnh thoái hóa thần kinh (taupathy).